Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik
Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. E. Kern

DIE MOTORIK DES MENSCHLICHEN MAGENS

Untersuchungen zur Biomechanik und Pharmakologie an isolierten Muskelpräparaten

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Gerhard Müller
aus Würzburg

Würzburg, den 16. Februar 1981

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik
Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. E. Kern

DIE MOTORIK DES MENSCHLICHEN MAGENS

Untersuchungen zur Biomechanik und Pharmakologie an isolierten Muskelpräparaten

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Gerhard Müller
aus Würzburg

Würzburg, den 16. Februar 1981

Referent: Prof. Dr. med. E. Kern
Korreferent: Prof. Dr. med. E. Schmidt
Dekan: Prof. Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 15.7.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
2	Funktionelle Stellung des Magens im Gastrointestinaltrakt	2
3	Funktionelle Anatomie des Magens	2
3.1	Regionale Gliederung	2
3.2	Aufbau der Organwand	3
3.3	Fasersysteme der Tunica muscularis propria	3
4	Physiologie motorischer Funktionen	7
4.1	Der entleerte Magen	7
4.2	Nahrungsaufnahme	7
4.3	Mischung und Entleerung des Chymus	8
5	Regulation gastraler Motorik	12
5.1	Myogene Regulation	12
5.2	Nervale Regulation	13
5.3	Humorale Regulation	15
6	Eigene Untersuchungen	16
6.1	Fragestellungen	16
6.2	Verwendete Pharmaka	17
6.3	Methodik	19
7	Ergebnisse der Untersuchungen zur Biomechanik	24
7.1	Dehnverhalten	24
7.1.1	Elastizität	24
7.1.2	Rigidität	26
7.2	Isometrische Kontraktion	29
7.2.1	Bedeutung der Vordehnung	29
7.2.2	Bedeutung der Vorspannung	31
7.3	Adrenerge Erschlaffung	35
7.4	Dynamik der isometrischen Kontraktion	36
7.5	Dehnungsinduzierte Motorik	38

8	Ergebnisse der Untersuchungen zur Pharmakologie	41
8.1	Carbachol	41
8.1.1	Formen der motorischen Wirkung	41
8.1.2	Dosis-Wirkungs-Beziehungen	45
8.2	Prostaglandine	47
8.2.1	Prostaglandine $PGF_{2\alpha}$ und PGE_2	47
8.2.2	Prostaglandin PGE_1	47
8.2.3	Dosis-Wirkungs-Beziehungen	51
8.3	Carbachol- und Prostaglandin-induzierte Motorik im Vergleich	54
9	Diskussion	56
9.1	Bemerkungen zur Methodik	56
9.2	Biomechanische Eigenschaften der Tunica muscularis propria	57
9.2.1	Dehnverhalten	57
9.2.2	Isometrische Kontraktion	59
9.2.3	Adrenerge Erschlaffung	62
9.2.4	Dehnungsinduzierte Motorik	63
9.2.5	Dehnungs- und Spannungsrezeptoren	64
9.2.6	Bedeutung biomechanischer Wandeigenschaften für die motorische Funktion des Magens	65
9.3	Pharmakologische Eigenschaften der Tunica muscularis propria	79
9.3.1	Tonische und phasische motorische Aktivität	79
9.3.2	Tonische und phasische Wirkung verschiedener Pharmaka im Vergleich	83
10	Zusammenfassung	86
11	Tabellen	89
12	Literaturverzeichnis	96

1 Einleitung

Erkrankungen des Magens sind häufig mit Änderungen der gastralen Motorik verbunden.

Störungen der Organmotilität wird heute eine ursächliche Bedeutung in der Pathogenese der chronischen Gastritis, des Ulcus ventriculi und auch des Magencarcinoms eingeräumt. Häufiger jedoch findet sich eine sekundäre Beeinflussung motorischer Funktionen. Primärerkrankungen aus dem endokrinen (Hypo- und Hyperthyreose, Diabetes mellitus), neurologischen (Tabes dorsalis, Myasthenie) oder psychosomatischen (Gastropathia nervosa) Bereich geben hierbei Hinweise auf eine Vielzahl von Regelmechanismen, denen die gastrale Motorik unterliegt. So können auch banale Infekte oder lokale Affektionen des Abdominalraumes zu Alterationen führen. Postvagotomie- und Dumpingsyndrome beschreiben postoperative Krankheitsbilder, die durch Störung der Organentleerung gekennzeichnet sind. Sie belegen die grundlegende Bedeutung, die der Motorik des Magens im geregelten Ablauf gastrointestinaler Verdauung zukommt (10, 15, 21, 36, 38, 42, 47, 49, 52, 54, 62).

Morphologisches Korrelat gastraler Motorik ist die Tunica muscularis propria der Magenwand mit ihren komplexen glattmuskulären und nervalen Strukturen. Ihre biomechanischen und pharmakologischen Eigenschaften näher zu untersuchen, war Ziel dieser Arbeit.

2 Funktionelle Stellung des Magens im Gastrointestinaltrakt

Alle Abschnitte des Magen-Darm-Kanals besitzen auf Grund ihrer gemeinsamen Entstehung aus dem embryonalen Entoderm Ähnlichkeit in Struktur und Funktion. Weitere Differenzierung führt jedoch zur Ausbildung von Kompartimenten, die ihrer speziellen digestiven Aufgabenstellung jeweils optimal angepaßt sind.

Der Magen übernimmt hierbei einerseits sekretorische (Salzsäure, proteolytische Enzyme, Mucine, Intrinsic Faktor), andererseits mechanisch-motorische Funktionen. Physiologische Resorption spielt eine untergeordnete Rolle.
Voraussetzung optimaler Verdauung und Resorption ist der gleichmäßig-kontinuierliche Transport des Chymus im Darm. Ihm ist, da infolge der periodischen Nahrungsaufnahme große Speisevolumina diskontinuierlich anfluten, ein Kompartiment mit Pufferfunktion - der Magen - vorangestellt. Die große Speicherkapazität dieses Organs gewährleistet in Verbindung mit der Fähigkeit zu portioniertem, rhythmischem Weitertransport eine glättende Wirkung auf den Fließprozeß des Nahrungsbreies im Intestinum. Der Entleerung geht die Zerkleinerung größerer Nahrungsteile und ihre innige Vermischung mit den sezernierten Verdauungssäften voraus (11, 12, 14, 17, 18).

3 Funktionelle Anatomie des Magens

3.1 Regionale Gliederung

Cooke (12) beschreibt den Magen als ein aus proximalem "Speicher" und distal angegliederter "Pumpe" bestehendes Organ.
Nach Rohen (63) ist das speichernde Kompartiment (Corpus) funktionell oral, das den Weitertransport sichernde (Antrum) aboral ausgerichtet. Der kuppel- oder blindsackartig geformte Fundus (Fornix) sowie das weite Corpus ventriculi dienen als Saccus digestorius der aufgenommenen Nahrung als Reservoir. Die Incisura angularis markiert den Beginn des Canalis egestorius. Er besteht aus Antrum und Pylorus, die in funktioneller Einheit

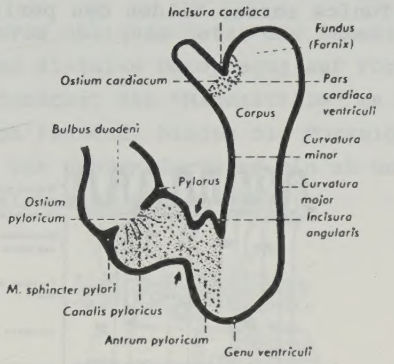


Abb. 1 Zur Anatomie des Magens (nach Benninghoff/ Goerttler, 3)

Durchmischung und Propulsion des Chymus ins Duodenum besorgen. Den Abschluß des Organs nach oral und aboral gewährleisten Pars cardiaca und Pylorus. Als anatomische bzw. funktionelle Sphinkteren unterbinden sie gastralen und duodenalen Reflux und sichern damit den gerichteten Transport des Nahrungsbreies.
Der leere Magen erscheint wie der Darm röhrenförmig. In gefülltem Zustand ist er dorsoventral abgeplattet und haken-, sack- oder hornartig gestaltet (3, 63, 67).

3.2 Aufbau der Organwand

Der Aufbau der Magenwand folgt dem generellen intestinalen Bauprinzip.
Zuinnerst liegt hierbei die Tunica mucosa, die, aus Lamina epithelialis, Lamina propria und Lamina muscularis mucosae bestehend, das Faltenrelief ausbildet. Sie wird von der Tela submucosa, die als breite Verschiebeschicht Gefäße heranführt und den Plexus submucosus MEISSNER enthält, unterlagert. Nach außen schließt sich die Tunica muscularis propria mit schräg,

ringförmig und längs verlaufenden Faserzügen an, zwischen die der autonome Plexus myentericus AUERBACH eingebettet ist. Tela subserosa und Tunica serosa bilden den peritonealen Überzug (8).

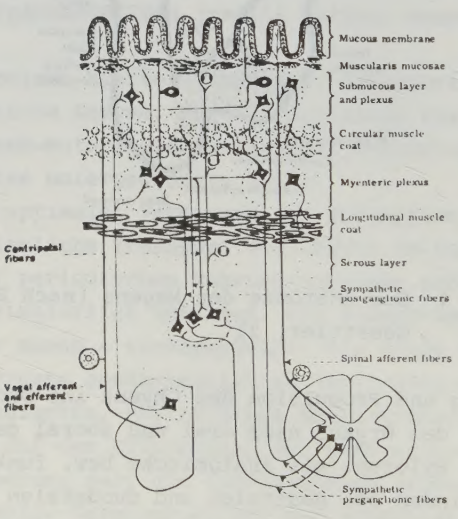


Abb. 2 Schematisierter Aufbau der Magenwand (nach Schofield, 67)

3.3 Fasersysteme der Tunica muscularis propria

Im Vergleich zu den nachgeordneten Darmabschnitten weist die Muscularis des Magens eine differenziertere Faserstruktur auf. Die Einteilung in getrennte Muskelschichten wird den tatsächlichen histologischen Verhältnissen nicht gerecht. Vielmehr liegen drei Fasersysteme vor, die, untereinander Verbindungen eingehend, eine Einheit bilden (22).

Fibrae obliquae

Das System der Fibrae obliquae setzt die innenliegende Schraubenfaserschicht des distalen Oesophagus auf Fornix und Corpus des Magens fort. Zunächst die "Magenstraße" an der kleinen Curvatur zwischen sich fassend, biegen die Muskelbündel am Magenkörper horizontal zur großen Curvatur hin ab und gehen dort teilweise in das zirkuläre System über.

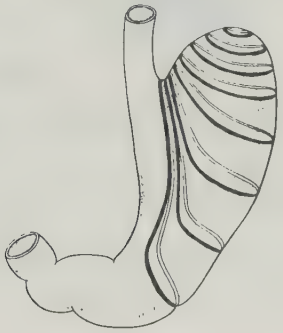


Abb. 3 a Fibrae obliquae (nach Fahrtmann, 22)

System der Zirkulärfasern

Zirkulär angeordnete Muskelfasern umkreisen Corpus und Antrum in ringartig geschlossenen Bündeln, die den Fibrae obliquae nach außen hin aufgelagert sind.
Im Antrum nehmen sie einen abwechselnd zur kleinen oder großen Curvatur konvergenten Verlauf und formen so drei nebeneinander liegende kreissektorartige Abschnitte aus. Am aboralen Ende des entstehenden konischen Muskeltorus verstärken sich die Fasern zum Sphinkterring des Pylorus.

Abb. 3 b Zirkulärfasersystem (nach Fahrtmann, 22)

System der Longitudinalfasern

Axial verlaufende Fasern setzen sich vom Oesophagus auf den Magen fort und bilden dort die äußere Muskelschicht.

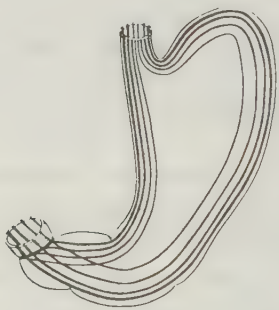


Abb. 3 c Longitudinalfasersystem (nach Fahrtmann, 22)

Zunächst großer und kleiner Curvatur folgend und dabei dreieckige Flächen an Magenvorder- und -rückseite aussparend, vereinigen sich die beiden Längsbündel im Antrumkanal scherengit-

terartig zu einem beinahe geschlossenen Muskelmantel. Einige Fasern greifen auf den Bulbus duodeni über, die Masse jedoch gewinnt im Pylorusbereich Anschluß an das zirkuläre System.

Dem beschriebenen Aufbau der muskulären Wand kommt wichtige Bedeutung zu. Da Arbeit nur in Verlaufsrichtung der Muskelfasern geleistet werden kann, bestimmt die Textur der Wand nicht allein Organform, sondern auch das Muster möglicher Bewegungen.

4 Physiologie motorischer Funktionen

4.1 Der entleerte Magen

Im Ruhezustand liegen ventrale und dorsale Organwand einander an. Der Mageninhalt umfaßt dann etwa 50 ml. Im Lumen kann ein Druck von 6 - 9 cmH_2O gemessen werden, der dem intraabdominalen Wert entspricht und hydrostatisch durch das Gewicht der Eingeweide und die Spannung der Bauchdecken bedingt ist. Nur selten kann zwischen den Mahlzeiten motorische Aktivität beobachtet werden. Kräftige "Hungerkontraktionen" treten aber nach längerer Nüchternperiode auf (14, 18).

4.2 Nahrungsaufnahme

Durch den Kauakt tritt zwar zunächst eine Verminderung des Speisevolumens um ein Fünftel ein, doch führt die zusätzliche Magensekretion postprandial zu einer Verdreifachung des Organinhalts (50). Fundus und Corpus ventriculi speichern die aufgenommene Nahrung. Sie wird mantelartig von innen nach außen um einen zentralen "Kern" geschichtet (14, 18). Trotz wachsendem Füllungsvolumen steigen Wandspannung und Lumendruck anfänglich nur gering an. Ursache ist die nerval vermittelte sog. "rezeptive Relaxation" (12). Erst Volumina zwischen 450 und 600 ml führen zu stärkerer und anhaltender Hebung des gastralen Druckes (72, 73).

4.3 Mischung und Entleerung des Chymus

Mit zunehmender Dehnung des Hohlorgans setzt die mischende und entleerende Motorik des Magens ein und erreicht in der ersten postprandialen Stunde ebenso wie die Magensaftsekretion ihr Maximum (47, 51).
Unterhalb der Cardia und im oberen Corpusbereich entspringend, wandern ringförmig einschnürende Kontraktionswellen zum Pylorus. Ihre Frequenz bleibt mit 3/min relativ konstant, Amplitude und Ausbreitungsgeschwindigkeit nehmen jedoch in aborale Richtung deutlich zu. Proximal im Corpus noch von geringer Stärke (3 - 10 mmHg, Motorik-Typ I), erreichen die rhythmischen Kontraktionen im terminalen Antrum ihre höchsten Druckamplituden (8 - 40 mmHg, Motorik-Typ II) und damit propulsiven Charakter.
Neben diesen peristaltischen treten auch Drucksteigerungen tonischer Art in Erscheinung, durch die der basale Druck um 2.5 - 4.7 cmH_2O (Motorik-Typ III, länger als 1 min dauernd) angehoben wird (10, 12, 14, 18).

Mischung, Homogenisierung und Entleerung des Mageninhaltes sind Aufgaben von Antrum und Pylorus. Beide wirken als funktionelle Einheit zusammen (11, 12, 68).
Nahrungsbestandteile von mehr als zehn Millimetern Durchmesser werden an der engen Pylorusöffnung zurückgehalten und ins Antrum und das Corpus ventriculi zurückgestoßen, wo die knetende und zerkleinernde Motorik erneut auf sie einwirkt. Flüssigkeiten und bereits homogenisierter Chymus können dagegen rasch ins Duodenum passieren.
Der Pylorus nimmt somit eine gewisse Filterfunktion wahr (12, 50). Ein Durchtritt von Speisebrei durch diese anatomische Engstelle wird nur beobachtet, wenn durch das Zusammenspiel gastraler (antraler) und duodenaler Motorik ein transpylorischer Druckgradient aufgebaut werden kann (33, 34, 69). Da peristaltische Aktivität rhythmischen Charakter besitzt, erscheint ein ständiger Sphinkterverschluß nicht nötig: Bei endoskopischer Betrachtung findet man den Pylorus auch meist offenstehend (64). Er kontrahiert sich lediglich am Ende der

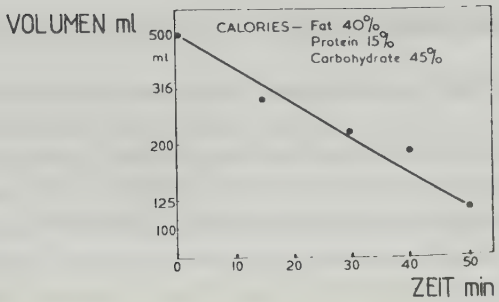
antralen Systole für kurze Zeit (Dauer 5 % des 12.5 sec währenden Antrum-Kontraktionszyklus). Sein Verschluß fällt dann mit dem Beginn der duodenalen Anspannung zusammen und unterbindet damit möglichen Reflux in den Magen (14, 40, 64).

Andere Untersuchungen wiesen eine 11 - 15 mm lange Zone tonisch erhöhten Druckes (3 cmH_2O) nach, durch die der Pylorus auch im peristaltischen Intervall Bedeutung als Barriere erhielte (14, 24, 74).

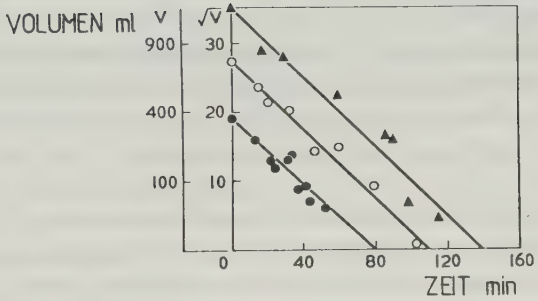
Eigenschaften des Chymus (chemische Zusammensetzung, Viskosität), die Größe der Pylorusöffnung sowie der Druckgradient, der von der Stärke der gastralen Kontraktionen und dem Füllungswiderstand ("receptive capacity") des Duodenums bestimmt wird, nehmen Einfluß auf den zeitlichen Ablauf der Magenentleerung (14, 33, 34, 68, 69).
Der gastrale Propulsionsdruck als die bedeutendste Komponente ist hierbei eine Funktion des Füllungsvolumens. Die Entleerungsrate erreicht daher in der ersten postprandialen Stunde mit 100 ml/10 min ihren Maximalwert, um dann zum Ende der Entleerungsphase nach 3 - 4 Stunden auf 20 ml/10 min abzusinken (47). Der Mageninhalt nimmt jedoch nicht in gleichem Maße ab, da die entleerte Menge initial durch die Magensaftsekretion beinahe kompensiert wird (51).

Abhängig von den Versuchsbedingungen können verschiedene zeitliche Entleerungsmuster beobachtet werden (Abb. 4). Grundform scheint die exponentielle Abnahme des gastralen Volumens zu sein (12, 14, 17, 54, 59, 60). Sie wird v. a. bei flüssiger Nahrung gefunden, die direkt ins Duodenum passieren kann. Dieser einfache Entleerungsmodus kann aber durch eine initiale Entleerungsverzögerung (vierzig Minuten, 48), wie sie bei festen Speisen für die Durchmischung und Homogenisierung nötig wird, und durch eine endphasige Beschleunigung so modifiziert sein, daß letztlich ein mehrphasiger Ab-

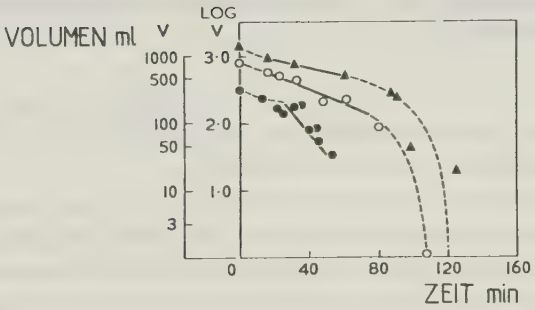
lauf resultiert (33, 34, 69). Auch lineare Entleerungsmuster (47, 49, 51) sowie ein zeitlicher Zusammenhang mit der Quadratwurzel des Magenvolumens (12, 18, 33) sind beschrieben. Dem exponentiellen Modell der Magenentleerung entsprechend, werden bei großer individueller Variabilität Entleerungsraten von 1 - 3 %/min (14, 17) und 27.9 %/h (49) sowie als Halbwertszeit 59 Minuten angegeben (54). Untersuchungen von Lehmann zufolge sollen im Mittel 27 % des initialen Volumens nach dreißig, 54 % nach neuzig Minuten entleert sein (47).



4a exponentiell



4b Wurzelfunktion



4c mehrphasiger Ablauf

Abb. 4 Zeitlicher Verlauf der Magenentleerung (nach Hunt und Knox, 33)

5 Regulation gastraler Motorik

Die Motorik des Magens unterliegt einer Vielzahl von Einflußfaktoren.
Muskeleigenschaften der Organwand bestimmen die Motilität grundlegend. Über nervale und humorale Mechanismen besteht Verbindung zum Zentralnervensystem und nachgeordneten Darmabschnitten.

5.1 Myogene Regulation

Der menschliche Magen ist zu autonomer motorischer Aktivität befähigt. Sie beruht wesentlich auf myogenen Eigenschaften der Tunica muscularis propria, die aus glatten Muskelzellen von 4 - 8 µm Durchmesser und 20 - 200 µm Länge aufgebaut ist (14, 19).

Glatte Muskulatur ist im Vergleich zur Skelettmuskulatur wesentlich dehnbarer und gewährleistet dadurch den weiten Arbeitsbereich der Hohlorgane. Viskös-plastische Fließeigenschaften lassen nach rascher Dehnung entstandene Muskelspannungen nur allmählich absinken (Relaxation). Bei nur geringem Energiebedarf gewinnt der glatte Muskel so eine ausgesprochene "Halteökonomie" (6, 32).

Charakteristische elektrophysiologische Eigenschaften der Tunica muscularis propria bilden die Grundlage ihrer peristaltischen Aktivität (6, 14, 17, 18, 32).
Das Membranpotential der Zelle wird von der variablen Permeabilität der Zellmembran für Kalium-, Natrium- und Chloridionen bestimmt. In Ruhe besteht ein Kalium-(Chlorid)-Gleichgewichtspotential von etwa -60 mV. Es kann durch vagale Reizung (Acetylcholin) und durch Dehnung vermindert werden. Hierbei werden jenseits einer bestimmten Spannungsschwelle durch plötzliche Steigerung der Natriumpermeabilität spikeartige "Aktionspotentiale" ausgelöst, die stets mit einer Muskelkontraktion verknüpft sind ("Depolarisation"). Die Frequenz der Aktionspotentiale ist eine Funktion des Membranpotentials und bestimmt te-

tanomotorisch die Stärke der mechanischen Kontraktion.

Adrenalin stabilisiert die Zellmembran ("Hyperpolarisierung"), unterdrückt die Entstehung der Aktionspotentiale und bewirkt muskuläre Erschlaffung.

Intestinale glatte Muskulatur (Single-unit-Typ) zeigt spontan elektrische Automatie: Mit relativ konstanter Frequenz (3/min) entstehen myogene Schrittmacherpotentiale ("Initialpotentiale"), die die Membranruhespannung um jeweils 10 - 15 mV vermindern. Sie legen damit ein phasisches Muster der Muskelkontraktionen fest, da durch die bewirkte periodische Depolarisation Aktionspotentiale ("Sekundärpotentiale") im 20-Sekunden-Rhythmus getriggert werden. Die langsamen Potentialwellen dieses basalen elektrischen Rhythmus (BER) werden normalerweise lediglich in Zellen des longitudinalen Fasersystems beobachtet. Die am schnellsten depolarisierenden Muskelzellen der Cardiaregion werden zu dominierenden Schrittmachern. Ihr Impuls wird mit wachsender Ausbreitungsgeschwindigkeit aboral fortgeleitet und erregt so nacheinander benachbarte zirkuläre Muskelbündel. Da sich Aktionspotentiale auf Grund interzellulärer Nexus ("elektrisches Syncytium") in transversale Richtung besonders rasch ausbreiten können, kommen alle Zellen eines Ringbündels nahezu gleichzeitig als motorische Einheit zur Kontraktion.

5.2 Nervale Regulation

Das vegetative Nervensystem wirkt modulierend auf die myogen induzierte Motorik ein.
Eine äußere ("extrinsic") Innervation des Magens, die zu zentralnervösen Schaltstellen Beziehung aufnimmt, steht einer organeigenen inneren ("intrinsic") Versorgung gegenüber, die, intramural lokalisiert, ein peripheres autonomes Reflexsystem ermöglicht (12, 13, 14, 17, 18, 65, 68, 75).

Sympathische Innervation

Cholinerge Nervenfasern (präganglionär) aus dem thorakolumbalen Rückenmark verlaufen zu paravertebralen (Grenzstrang) und prävertebralen Ganglien (Plexus coeliacus) und werden dort mit postganglionären noradrenergen Fasern verschaltet. Diese erreichen die Organwand und vermitteln dort vorwiegend inhibitorische Wirkungen. Der Tonus der Magenwand wird auf ein mittleres Niveau eingestellt.

Parasympathische Innervation

Mit den Nn. vagi erreichen Efferenzen aus kranialen parasympathischen Zentren den Magen und werden dort in intramuralen Ganglien mit postganglionären cholinergen Fasern verbunden. Der Transmitter Acetylcholin hat stimulierende Wirkung auf die gastrale Motorik.

Ein vagal vermitteltes inhibitorisches, vielleicht purinerges System soll zusätzlich bestehen und möglicherweise für die rezeptive Relaxation verantwortlich sein.

Nervale Regelkreise

Zentripetale Impulse gelangen über die Nn. splanchnici und den Vagus zu übergeordneten Zentren. Iggo (35) und Paintal (57) konnten afferente Signale aus gastralen Mechanorezeptoren am cervicalen Vagus ableiten.
Eine reflexartige Regulation der gastralen Motorik wird durch ZNS (cephaloneuraler motorischer Reflex) und Plexus coeliacus (entero-gastrischer inhibitorischer Reflex bei Reizung duodenaler Säurerezeptoren) vermittelt.
Ein autonomer organeigener Reflexbogen entsteht durch Verschaltung von Afferenzen aus Rezeptoren der Magenwand mit efferenten Fasern zu den Muskelzellen im Plexus myentericus AUERBACH.

5.3 Humorale Regulation

Die chemische Zusammensetzung des Chymus vermag die entleerende Motorik des Magens nach Reizung vorwiegend duodenaler Rezeptoren auf humoralem Weg zu beeinflussen (10, 12, 13, 16, 18, 29, 30, 47, 53, 70).
Wenig empfindliche Osmorezeptoren sind neben Aminosäure- und hochsensiblen Fettsäurerezeptoren bekannt. Ihre Erregung setzt aus der Darmschleimhaut Sekretin, Cholecystokinin (CCK) und Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) frei. Diese Hormone vermindern die motorische Aktivität des Magens. Lediglich Motilin, das bei Alkalisierung des Duodenums liberiert wird, beschleunigt die Entleerung des Organs. Gastrin aus der Antrumschleimhaut steigert zwar die gastrale Motilität, führt aber auch zu einer Verengung des Antrums, so daß die Entleerung letztlich verzögert wird. Seine physiologische Bedeutung für die gastrale Motorik ist umstritten.

6 Eigene Untersuchungen

6.1 Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung biomechanischer und pharmakologischer Eigenschaften der Tunica muscularis propria des menschlichen Magens.

Dehnbarkeit und Verhalten bei isometrischer Kontraktion sollten als grundlegende Parameter der Biomechanik gastraler Motorik beschrieben und ihre Bedeutung für motorische Funktionen des Organs geprüft werden.

Pharmakologische Untersuchungen sollten weiteren Aufschluß über die Beeinflussung der Magenwand durch Prostaglandine und cholinerge Transmitter ergeben. Hierzu wurden qualitative und quantitative Wirkungen der Prostaglandine PGE_1, PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ sowie des Parasympathikomimetikums Carbachol untersucht und miteinander verglichen.
Bei allen Problemstellungen interessierte die Frage nach Unterschieden im biomechanischen und pharmakologischen Verhalten einzelner regionaler Abschnitte des Magens und seiner Muskelfasersysteme.

6.2 Verwendete Pharmaka

Adrenalin

Adrenalin (Suprarenin^{R}) erregt wie der Transmitter des sympathischen Nervensystems, Noradrenalin, α- und β-Rezeptoren, die präsynaptisch an Nervenfasern und an den glatten Muskelzellen selbst lokalisiert sind. Die β-adrenerge Stimulation der Adenylcyclase bewirkt über cAMP-gesteuerte Erhöhung des Membran-Calciums und die damit verbundene Hemmung des Na-Einstromes eine elektrische Stabilisierung der Zellmembran und somit Erschlaffung des glatten Muskels (6, 14, 25).
In der verwendeten Konzentration (2×10^{-6} g/ml) konnten am Darm maximale Wirkungen erzielt werden (66).

Carbachol

Der Transmitter des parasympathischen Nervensystems, Acetylcholin, wird nach seiner Freisetzung durch die Cholinesterase rasch inaktiviert. Das Parasympathikomimeticum Carbachol (Doryl^{R}) ist demgegenüber lange beständig und daher für quantitative Messungen mit kumulierenden Pharmakakonzentrationen besonders geeignet.
Sowohl vegetative Ganglien (nikotinähnliche Wirkung) als auch cholinerge Rezeptoren an der Zellmembran (muskarinähnliche Wirkung) werden stimuliert (6, 25).

Prostaglandine

Prostaglandine kommen als Gewebshormone ubiquitär im Körper vor. Physikalische, chemische, hormonale und neurohumorale Reize bewirken ihre Freisetzung und Synthese. Vorstufen der Prostaglandine sind essentielle Fettsäuren, die durch Phospholipase A aus zellulären Speichern freigesetzt werden. Ein komplexes mikrosomales Enzymsystem ("Prostaglandin-Synthetase") führt zur Bildung eines zyklischen Endoperoxides, aus dem durch Isomerisierung Prostaglandine der PGE-, durch Reduktion solche der PGF-Reihe hervorgehen. In Abhängigkeit von der Zahl der

Doppelbindungen entstehen aus 8,11,14-Eikosatriensäure (Bis-homo-γ-Linolensäure) einfach ungesättigte (PGE_1), aus 5,8,11,14-Eikosatetraensäure (Arachidonsäure) zweifach ungesättigte Prostaglandine (PGE_2, PGF_2) (9, 20, 25, 76).

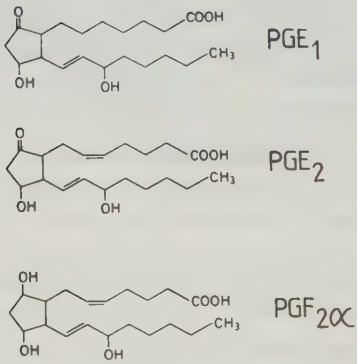


Abb. 5 Prostaglandine (25)

Die Lipideigenschaft macht die Zellmembran als Wirkort wahrscheinlich.
Prostaglandine beeinflussen den Calciumstoffwechsel der Zelle und stimulieren oder inhibieren die Adenylcyclase. Sie sollen auch die Freisetzung der Neurotransmitter Noradrenalin und Acetylcholin aus den Nervenendigungen modulieren.
Am glatten Muskel kommt ihnen große Bedeutung in der Regulation des Tonus zu. Am Magen werden den Prostaglandinen im allgemeinen an der Längsmuskulatur kontrahierende, an Ringmuskulatur dagegen typspezifisch relaxierende (PGE) oder kontrahierende (PGF) Wirkungen zugeschrieben (20, 31, 39, 44, 56).

6.3 Methodik

Gewebematerial

Biomechanische und pharmakologische Eigenschaften der Tunica muscularis propria wurden an isolierten Muskelstreifen, die Operationspräparaten entnommen waren, untersucht. Topographische Beziehungen (gastrale Region und Muskelfaserverlauf) wurden berücksichtigt. Auf möglichst großen Abstand zu sichtbaren pathologischen Wandveränderungen wurde besonders geachtet. Bis zum Versuchsbeginn (max. zwölf Stunden postoperativ) wurde das Gewebe in Tyrodelösung bei +4 ^{o}C aufbewahrt, dann erst erfolgte die Präparation. Mucosa und Submucosa wurden entfernt und geeignete, nur noch aus Muscularis und Serosa bestehende Streifen von etwa 2 - 3 mm Breite und 15 - 20 mm Länge geschnitten. Die Längsachse der Muskelstreifen wurde so gewählt, daß sie in Richtung der Muskelfaserzüge zu liegen kam, deren kontraktile Eigenschaften gemessen werden sollten.

Versuchsanordnung

Sie ermöglichte die kontinuierliche isometrische Messung und Registrierung passiv und aktiv entwickelter Muskelspannungen. Der in einem Organbad senkrecht zwischen zwei Haken gespannte Muskelstreifen stand mit einem empfindlichen isometrischen Kraftaufnehmer in Verbindung, dessen Impulse, in einem Meßverstärker verstärkt, auf einem Linienschreiber fortlaufend aufgezeichnet wurden. Die Vordehnung des Streifens ließ sich mit einer Genauigkeit von $\pm$1 mm über einen weiten Bereich verändern.
Das Organbad umgab den Muskelstreifen, sorgte für gleichbleibende Versuchsbedingungen und nahm zu testende Pharmaka auf. Als Medium fand Tyrodelösung Verwendung.

Zusammensetzung:

NaCl 132,2 mM; KCl 4,8 mM; $CaCl_2$ 2,5 mM;
$MgCl_2$ 0,5 mM; $NaHCO_3$ 11,9 mM; NaH_2PO_4 0,36 mM;
Glucose 5,0 mM.

Eine Kreiselpumpe hielt die Lösung in ständigem, regenerierendem Kreislauf, in dem sie, von Carbogen (95 % O_2, 5 % CO_2) durchperlt, oxygeniert und auf pH 7.3 abgepuffert wurde. Ein getrennter Heizkreislauf gewährleistete eine konstante Temperatur von 37 °C. Über eine Wasserstrahlpumpe war eine rasche und vollständige Entleerung des gesamten Systems (Volumen 100 ml) möglich (Abb. 6).

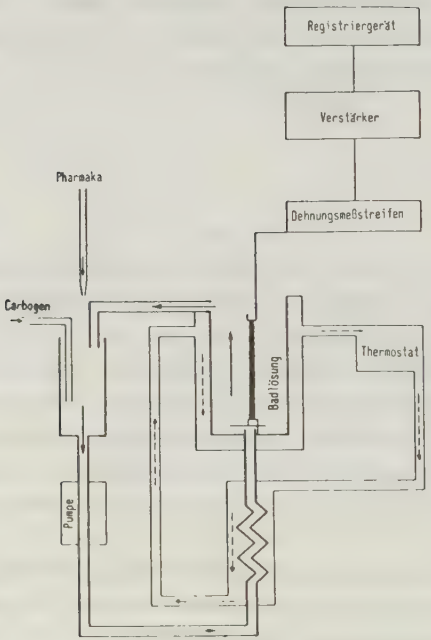


Abb. 6 Versuchsanordnung

Versuchsablauf

Nach Einbringen des Muskelgewebes in das Organbad wurden wenige Minuten "Anpassungszeit" abgewartet, dann die Meßanordnung abgeglichen und anschließend beide Befestigungshaken so voneinander entfernt, daß der eingehängte Streifen gerade eben gestreckt erschien ohne aber Spannung zu entwickeln (< 10 dyn). Die so ermittelte Präparatlänge vor Dehnbeginn wurde als Länge L_0 festgelegt.

Für die Untersuchungen zur Biomechanik wurde der Streifen nun stufenweise um jeweils 10 % von L_0 (etwa 1 - 2 mm) bis zum Zwei- bis Dreifachen seiner Ausgangslänge gedehnt. Nach jedem Dehnschritt wurde die Einstellung einer konstanten Spannung, der "Ruhespannung U_0", der jedoch rhythmische Kontraktionen aufgelagert sein konnten, abgewartet. Anschließend konnte mit Adrenalin, das dem Bad in einer Dosis von 2×10^{-6} g/ml zugesetzt war, eine Tonusminderung auf die Spannung "U_A" erreicht werden. Nach zweimaliger Spülung mit Tyrodelösung wurde diese durch eine kaliumreiche Lösung (135 mM Kalium im Austausch gegen Natrium) ersetzt. Eine Depolarisation der Zellmembran auslösend, führt dies zu einer kräftigen Muskelkontraktion. Das Spannungsmaximum ist als "Gesamtspannung U_K" bezeichnet. Nach weiteren Spülungen mit Tyrodelösung erfolgte der nächste Dehnungsschritt (Abb. 7).

Für die Untersuchungen zur Pharmakologie wurde die Länge des ungedehnten Präparates in gleicher Weise ermittelt. Um ausreichende Kontraktionsamplituden zu erhalten, wurde eine Vordehnung um 50 - 70 % der Ausgangslänge gewählt. Nach Einstellung einer gleichbleibenden Ruhespannung U_0 konnte die zu testende Substanz in steigender Dosierung dem Tyrodebad zugegeben werden. War das Wirkungsmaximum erreicht, folgten nach gründlicher Spülung gegebenenfalls weitere qualitative oder quantitative Untersuchungen mit anderen Pharmaka.

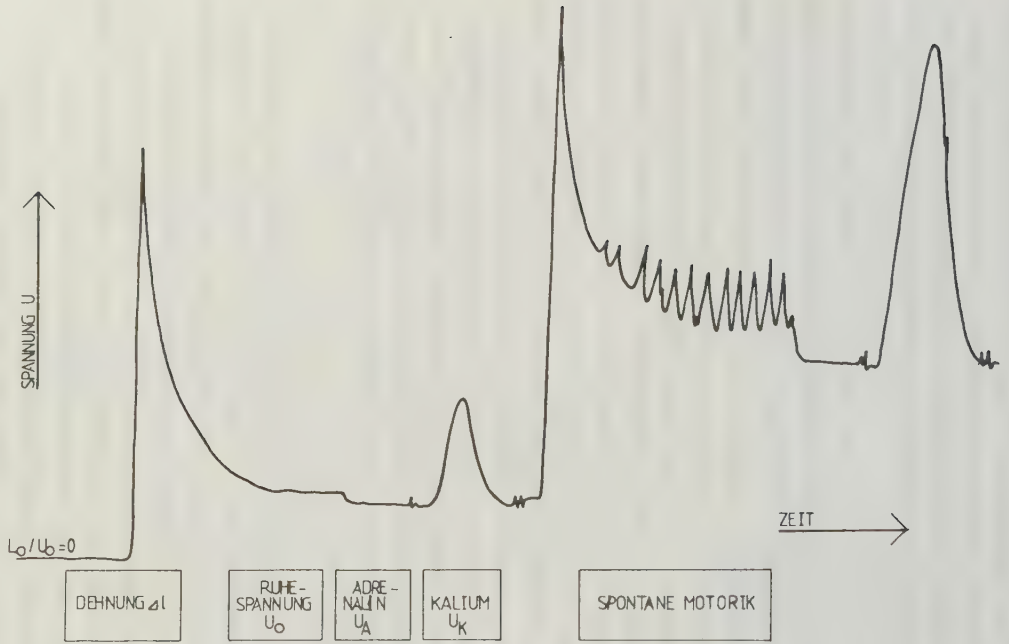


Abb. 7 Versuchsablauf

Nach Beendigung der Versuche wurde die Meßanordnung mit definierten Gewichten geeicht und das Feuchtgewicht der Muskelstreifen bestimmt.

Auswertung

Auf Grund von Unterschieden in Gewicht und Wanddicke sind die gemessenen isometrischen Kräfte (dyn) verschiedener Präparate nicht vergleichbar. Die Zugkräfte müssen vielmehr auf den aktuellen Präparatquerschnitt Q bezogen werden. Er läßt sich nach der Formel

$$Q[mm^2] = \frac{M\,[mg]}{L[mm] \times \varrho\,[mg/mm^3]}$$

berechnen, da das Gewicht M und die aktuelle Streifenlänge L bekannt sind und man die Dichte ϱ des Gewebes vereinfachend mit 1 mg/mm^3 (Wasser) annimmt. Die so berechneten Spannungen (dyn/mm^2) sind unabhängig vom jeweiligen Querschnitt und ermöglichen den Vergleich verschiedener Präparate.

7 Ergebnisse der Untersuchungen zur Biomechanik

7.1 Dehnverhalten

Der bei der Dehnung glatter Muskulatur beobachtete Zusammenhang zwischen aktueller Muskellänge und zugehöriger Ruhespannung kann durch eine Exponentialfunktion beschrieben werden:

$$U_0 = a \times 10^{b \times \Delta l} \quad \text{(I) bzw.}$$

$$\lg U_0 = b \times \Delta l + c \quad \text{(II)}$$

U_0: Ruhespannung (dyn/mm^2)

Δl: auf die Länge L_0 (100 %) bezogene Längenänderung (%)

a, b, c: Konstanten

Zu den Meßwerten (U_0, Δl) eines jeden Präparates wurde zunächst eine Regressionsgerade ermittelt (Gleichung II, Methode der kleinsten Fehlerquadrate). Durch Umformung ergibt sich die Gleichung der Ruhedehnungskurve (I), mit der sich für jedes Präparat idealisierte Ruhespannungswerte für 40, 60, 80, 100 und 120 % Dehnung errechnen lassen. Durch Mittelung entsprechender Werte aus allen Versuchen findet man die Parameter einer für die jeweilige Gruppe charakteristischen Ruhedehnungskurve (Tabelle I).

Pylorus (n = 6), Antrum (n = 5), Corpus-Ring- (n = 16) und Corpus-Längsmuskelstreifen (n = 9) wurden untersucht und verglichen.

7.1.1 Elastizität

Abb. 8 veranschaulicht die elastischen Eigenschaften von Pylorus-, Antrum- und Corpusmuskulatur. Alle Kurven zeigen Gemeinsamkeiten, die in ihrem exponentiellen Verlauf begründet sind: In einem weiten initialen Dehnbereich bis etwa 60 % entstehen nur geringe Ruhespannungen. Weiterer Dehnung wird jedoch zu-

nehmender Widerstand entgegengesetzt. Die Spannungen steigen nun überproportional an. Schließlich treten bei zwei- bis dreifacher Ausgangslänge Gewebezerreißungen und Gefügedilatation auf.

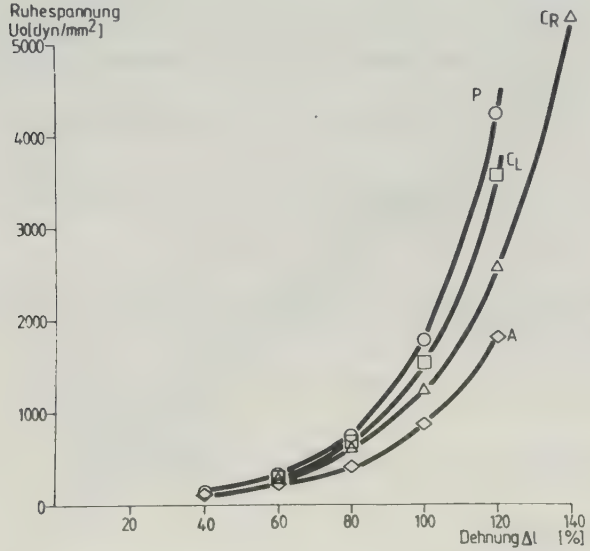


Abb. 8 Ruhedehnungsverhalten glatter Muskulatur verschiedener regionaler Abschnitte des menschlichen Magens (Pylorus (P), Antrum (A), Ring- (C_R) und Längsmuskulatur (C_L) des Corpus).

Aus den Werten der Tabelle ergeben sich die folgenden Kurvengleichungen:

Pylorus	$U_o = 26.6 \times 10^{0.0183 \times \Delta l}$
Antrum	$U_o = 26.7 \times 10^{0.0151 \times \Delta l}$
Corpus (Ringmuskulatur)	$U_o = 35.3 \times 10^{0.0155 \times \Delta l}$
Corpus (Längsmuskulatur)	$U_o = 27.2 \times 10^{0.0176 \times \Delta l}$

Signifikante Unterschiede zwischen Muskelgewebe von Pylorus, Antrum und Corpus scheinen zumindest im unteren Dehnbereich (bis 60 %) nicht zu bestehen. Möglicherweise ist aber Antrummuskulatur bei stärkerer Vordehnung nachgiebiger als Pylorusgewebe. Darauf weist auch ein Vergleich von Präparaten, die dem gleichen Organ entnommen waren, hin (Δl = 100 %):

	Präparat I	Präparat II
Pylorus	2540 dyn/mm^2	1510 dyn/mm^2
Antrum	532 dyn/mm^2	450 dyn/mm^2

Das elastische Verhalten gastraler Muskulatur allgemein beschreibt die Gleichung

$$U_0 = 28.8 \times 10^{0.0166 \times \Delta l} \qquad (r = 0.976),$$

die aus allen Werten der Tabelle I errechnet ist.

7.1.2 Rigidität

Die elastische Dehnbarkeit der menschlichen Magenwand weist größere individuelle Unterschiede auf. Hinweise geben weite Streuungen innerhalb der gebildeten Gruppen (Tab. I). Abbildung 9 zeigt die Schar der Ruhedehnungskurven aller Ringmuskelpräparate des Corpus ventriculi in halblogarithmischer Darstellung. Die absoluten Ruhespannungswerte differieren teilweise um den Faktor 10. Trotz dieser quantitativen Unterschiede haben aber alle Geraden eine nahezu identische Steilheit als qualitatives Merkmal (Kurvensteigung b, Gleichung II auf Seite 24).

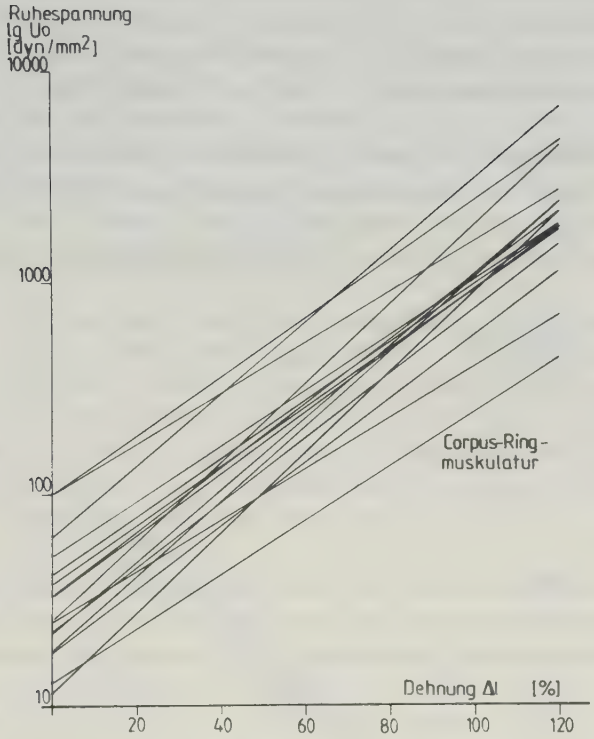


Abb. 9 Rigidität. Die Ruhedehnungskurven weisen in halblogarithmischer Darstellung vergleichbare Steigungen auf.

Die Konstante b beschreibt unabhängig von absoluter Spannung und Vordehnung eine als Rigidität bezeichnete (7) elastische Eigenschaft. Der Quotient (ln 2)/b entspricht einem Dehnintervall, in dem die Ruhespannung genau verdoppelt wird.

Man findet folgende Werte $(\ln 2)/b \pm s_{\bar{x}}$ in % :

Pylorus	n = 6	17.78 ± 1.54
Antrum	n = 5	23.71 ± 4.60
Corpus (Ringm.)	n = 16	20.06 ± 0.75
Corpus (Längsm.)	n = 9	19.33 ± 1.57

Die Unterschiede sind nicht signifikant (Wilcoxon-Rangtest). Abb. 10 zeigt die untersuchten Präparatgruppen im Vergleich. Eine Verdoppelung der Ruhespannung tritt jeweils auf, wenn die Vordehnung um etwa ein Fünftel der Ausgangslänge L_0 erhöht wird.

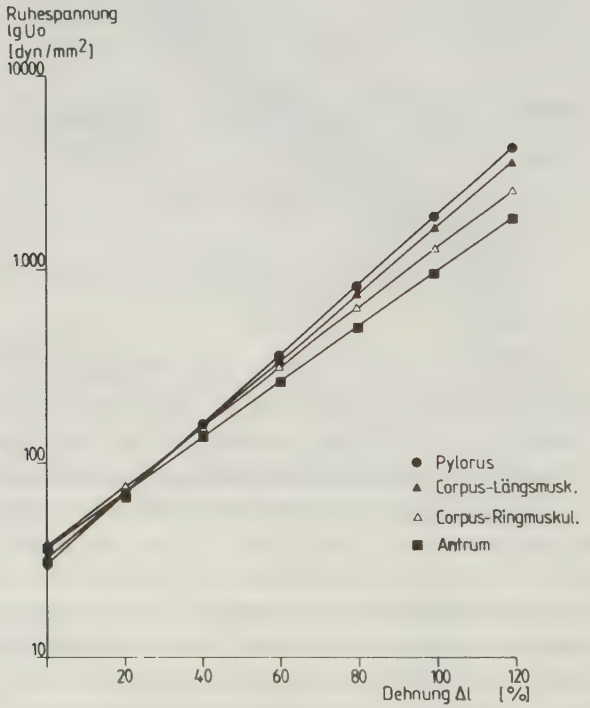


Abb. 10 Rigidität. Zwischen den untersuchten Präparatgruppen besteht kein wesentlicher Unterschied.

7.2 Isometrische Kontraktion

Depolarisation der Muskelzellmembran durch eine kaliumreiche Tyrodelösung (135 mval Kalium) aktiviert kontraktile Mechanismen im Sinne einer Kaliumkontraktur (6) und führt zu einem kräftigen Spannungsanstieg. Die Differenz aus Gesamtspannung U_K und passiver Ruhespannung U_O wurde als aktive Kontraktionskraft ΔU_K zur jeweiligen Dehnung Δl und zur Ruhespannung in Beziehung gesetzt.

7.2.1 Bedeutung der Vordehnung

Je nach dem Grad der Überlappung von Aktin- und Myosinfilamenten variiert die Kontraktionskraft mit der Vordehnung des Muskels (6). Das Ergebnis eigener Untersuchungen an Muskelstreifen aus dem Pylorus- (n = 6), Antrum- (n = 7) und Corpusbereich (n = 7, nur Ringmuskelpräparate) veranschaulicht Abbildung 11. Die Werte sind Mittel der in linearen Dehnintervallen gruppierten Meßdaten (Tabelle II).

In allen gastralen Regionen nimmt die Kontraktionskraft proportional zur Vordehnung bis zu einem Gipfelpunkt oder aber einem breiteren Plateau zu. Eine erneute Spannungsabnahme bei Dehnung über diesen optimalen Bereich hinaus, wie sie nach der Sliding-filament-Theorie erwartet werden muß, zeigt lediglich Corpusmuskulatur. Für Pylorus- und Antrumpräparate läßt sich ein günstiger Arbeitsbereich nach oben hin abschätzen: Hohe Streuungen der Einzelwerte (s_x) im Plateauabschnitt kommen dadurch zustande, daß sich hier Präparate noch vor, andere aber bereits jenseits ihres Vordehnungsoptimums befinden.
Der günstigste isometrische Arbeitsbereich liegt offenbar bei Vordehnung um 80 - 120 % (Pylorus) bzw. 120 - 160 % der Ausgangslänge (Corpus, Antrum).
Obwohl in allen Gruppen wiederum große individuelle Streuungen beobachtet wurden, scheint Corpusmuskulatur zu den kräftigsten Kontraktionen befähigt zu sein:

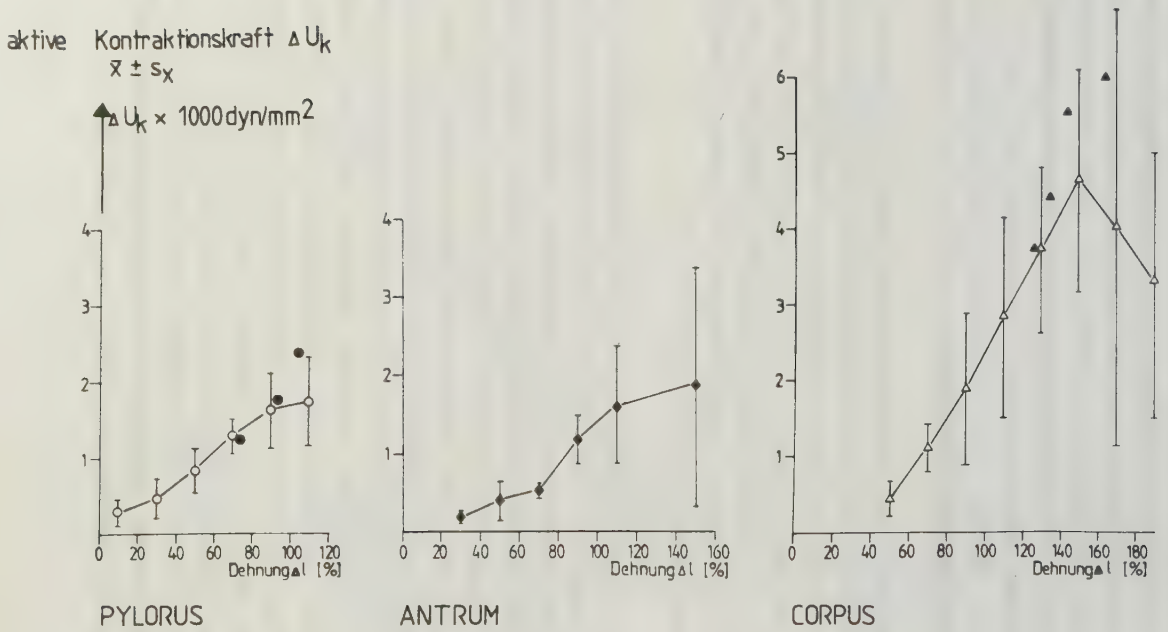


Abb. 11 Abhängigkeit aktiver Kraftentwicklung von der Vordehnung.

Das Maximum liegt mit 4616 $\pm$ 1407 dyn/mm^2 ($\bar{x} \pm s_x$) über dem des Pylorus- (1714 $\pm$ 664 dyn/mm^2) und Antrumgewebes (1631 $\pm$ 767 dyn/mm^2). ($p < 0.05$, Wilcoxon-Rangtest).

7.2.2 Bedeutung der Vorspannung

Muskelgewebe des menschlichen Magens weist offensichtlich in Dehn- und Kontraktionsverhalten beträchtliche individuelle Unterschiede auf. Die isometrische Kontraktionskraft wird als Funktion der Vordehnung möglicherweise auch vom jeweiligen Verlauf der Ruhedehnungskurve bestimmt. Durch direkten Vergleich von aktiver und zugehöriger passiver Spannung läßt sich der Einfluß unterschiedlichen Dehnverhaltens jedoch eliminieren. Hierzu wurden die isometrischen Kontraktionskräfte ΔU_K den Ruhespannungen U_O in Kontingenztafeln (Tabelle III) gegenübergestellt (Gruppen- und Klassenbildung). Mittelwerte (Tabelle IV) errechnen sich aus Klassenmitte und jeweiliger Besetzungszahl (55).

Muskulatur des Pylorus, Antrum und Corpus (Ringpräparate) wurde untersucht.
Die isometrische Kontraktionskraft wächst mit zunehmender Vorspannung bis zu einem Maximum an (Abb. 12). Ihr Anstieg kann als direkt proportional zum Logarithmus der Ruhespannung beschrieben werden. Im Bereich einer Vorspannung von 1000 bis 4500 dyn/mm^2 flachen die Kurven plateauähnlich ab und erreichen Gipfelpunkte. In diesem Spannungsintervall liegt auch die Mehrzahl der in einzelnen Versuchen aufgetretenen Maxima. Bei höherer Vorspannung nimmt die Fähigkeit der glatten Muskulatur zu isometrischer Kontraktion wieder ab. Offenbar bestehen hinsichtlich des Bereiches optimaler Vorspannung keine wesentlichen topographischen Unterschiede.
Corpusmuskulatur scheint kräftiger als Pylorus- und Antrumgewebe zu kontrahieren.
Während der Zusammenhang zwischen Kontraktionskraft ΔU_K und Vorspannung U_O bis etwa 2000 dyn/mm^2 als nahezu logarithmisch beschrieben werden kann, findet man im Bereich kleinerer Vorspannungen eine lineare Verknüpfung beider Parameter.

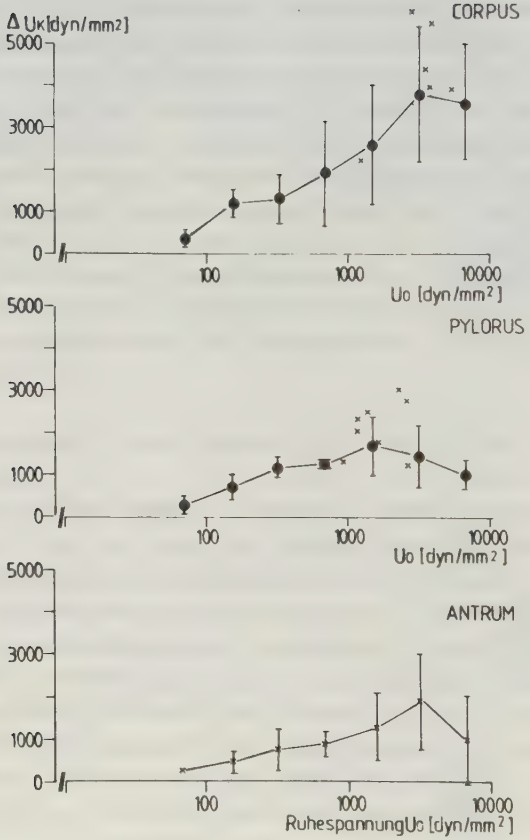


Abb. 12 Abhängigkeit aktiver Kraftentwicklung von der Vorspannung

Gruppe	Zahl der ΔU_K-Maxima im Vorspannungsbereich (dyn/mm^2)				
	700–1000	1000–2000	2000–3000	3000–4000	4000–5000
Pylorus	2	3	3		
Antrum	1		1		
Corpus-Ringm.	1	2	3	2	1
Summe	4	5	7	2	1

Häufigkeitsverteilung der in den Versuchen gemessenen isometrischen Maxima in Abhängigkeit von der Vorspannung.

Abbildung 13 zeigt direkte Proportionalität zwischen ΔU_K und der Gesamtspannung U_K bis etwa 2000 dyn/mm^2.

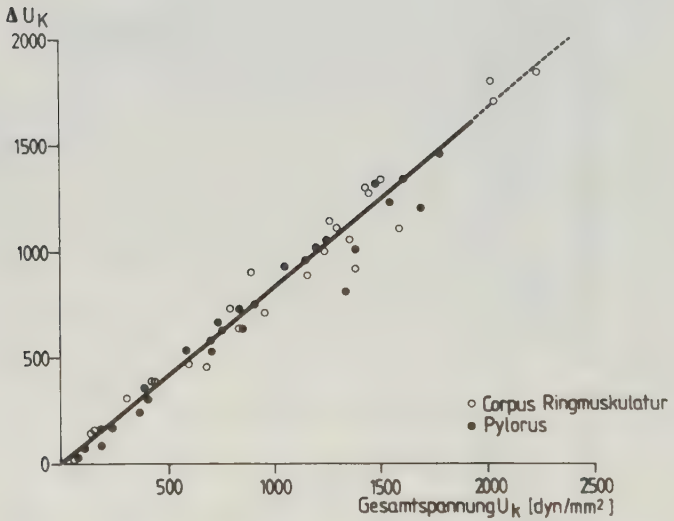


Abb. 13 Linearer Zusammenhang zwischen aktiver und Gesamtspannung im Bereich geringer Vorspannungen

Eine Regressionsgerade kann für Pylorus ($r = 0.92$; $p < 0.001$) und Corpus ($r = 0.98$; $p < 0.001$) berechnet werden:

$$\Delta U_K = 0.83 \times U_K - 2.2$$

Da ferner $U_K = U_O + \Delta U_K$ gilt, ergibt sich nach entsprechender Umformung, daß im Bereich kleiner Vorspannungen bis ca. 350 dyn/mm^2 zwischen aktiver und passiver Spannung ein konstantes Verhältnis von etwa 6 : 1 besteht.

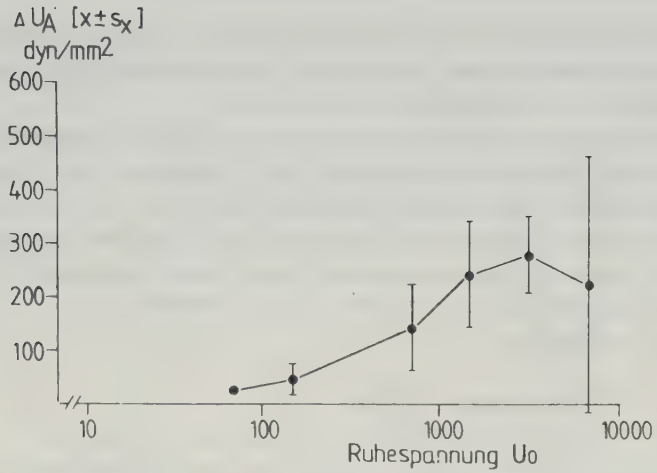


Abb. 14 Abhängigkeit adrenerger Erschlaffung von der Vorspannung

7.3 Adrenerge Erschlaffung

Adrenalin (2×10^{-6} g/ml) senkte an Pylorus und Corpus, häufiger und deutlicher aber im Antrumbereich, die bestehende Ruhespannung U_O.
Auch für diese Tonusabnahme besteht ähnlich wie für die kaliuminduzierte Kontraktion eine enge Beziehung zur Vorspannung (Abb. 14). Maximale Relaxierung ergibt sich in dem Bereich, in dem auch das Optimum der Kontraktion erreicht wird (1000 - 4500 dyn/mm^2). Mit rund 300 dyn/mm^2 beträgt der adrenalinvermittelte Tonusverlust ΔU_A etwa 10 - 20 % der maximalen Kontraktionskraft ΔU_K.

7.4 Dynamik der isometrischen Kontraktion

An einigen wenigen Fällen wurden Änderungen im zeitlichen Ablauf der isometrischen Kontraktion in Abhängigkeit von der Vordehnung des Muskelgewebes untersucht.
Als Parameter der Kontraktionsdynamik wurde die maximale Spannungsanstiegsgeschwindigkeit dU/dt gewählt. Sie ergibt sich aus der Originalregistrierung (vgl. Abb. 7) als Steigung einer Tangente, die an den steilsten ansteigenden Kurvenabschnitt eines ΔU_K-Peaks angelegt wird. Unter Berücksichtigung der aktiv entwickelten Spannung ΔU_K errechnet sich durch Umformung der Beziehung

$$dU/dt = \frac{\Delta U}{\Delta t}$$

ein Zeitfaktor "t", der als grobes Maß der Anspannungszeit des Muskels gelten kann.

In Abbildung 15 sind beide Parameter in einer Relativdarstellung gegen die Dehnung Δl aufgetragen. Die maximale Spannungsanstiegsgeschwindigkeit dU/dt steigt stetig bis zu einem Maximalwert an, hinter dem sie sehr rasch wieder abnimmt. Die Anspannungszeit t verhält sich genau umgekehrt und erreicht bei gleicher Vordehnung ein Minimum. Beide Extremwerte fallen in den Dehnbereich, in dem auch die Kontraktionskraft ΔU_K ihr Optimum aufweist.

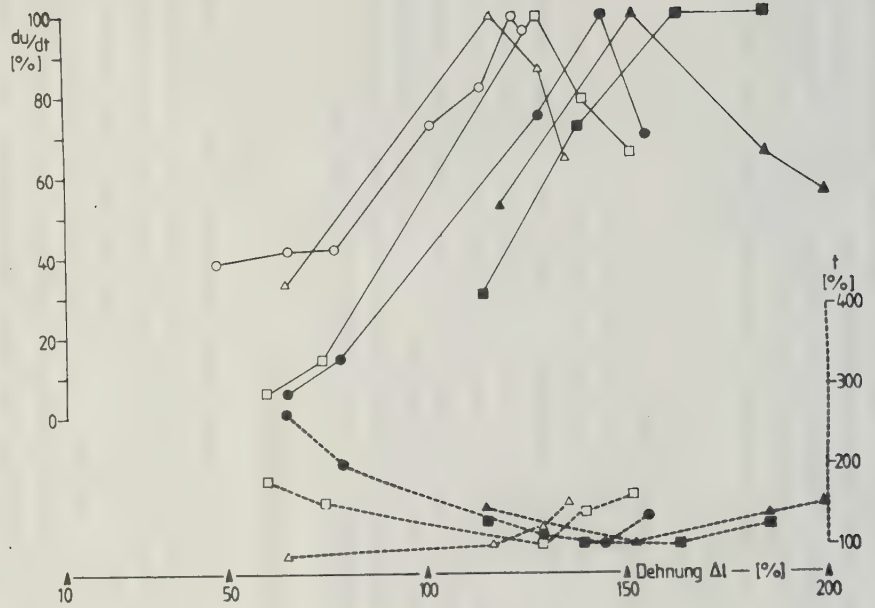


Abb. 15 Die maximale Spannungsanstiegsgeschwindigkeit dU/dt und die "Anspannungszeit" t, Parameter der Kontraktionsdynamik, sind von der Vordehnung abhängig.

7.5 Dehnungsinduzierte Motorik

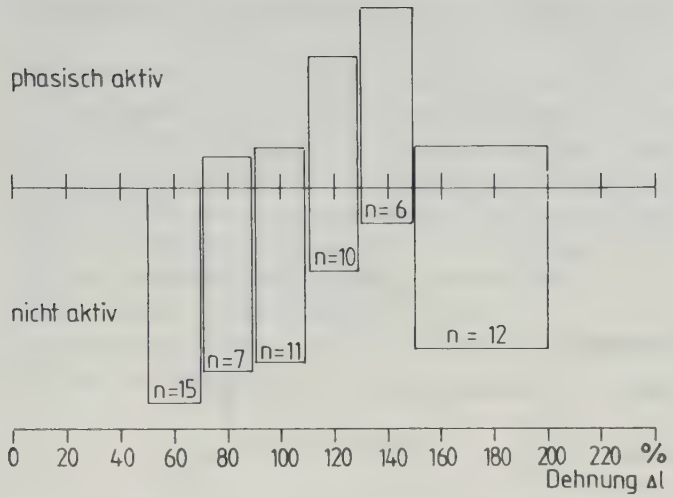
Dehnung der Streifenpräparate induzierte in vielen Versuchen regelmäßige rhythmische Kontraktionen, die sich der Ruhespannung oder einem geringfügig angehobenen Grundtonus auflagerten. Unter Vernachlässigung der Kontraktionsamplitude wurde für Pylorus- und Corpusringmuskelgewebe die Häufigkeit dieser "Spontanmotorik" abhängig von Vordehnung und Vorspannung untersucht. Phasisch kontrahierende Präparate wurden nichtaktiven Streifen vergleichbarer Vordehnung oder Vorspannung gegenübergestellt.

Bedeutung der Vordehnung

Gehäuftes Auftreten dehnungsinduzierter Motorik findet sich in einem mittleren Dehnbereich (Abb. 16). Pylorus und Corpus ventriculi verhalten sich jedoch unterschiedlich: Die glatte Muskulatur des Pylorus zeigt zwischen 30 und 90 % Vordehnung größte Bereitschaft zu peristaltischer Aktivität, während Corpusgewebe erst zwischen 110 - 150 % dieses Optimum erreicht. Geringere wie auch größere Vordehnung erschweren offensichtlich die Entstehung spontaner Rhythmik.

Bedeutung der Vorspannung

Quantitativ unterschiedlicher Dehnabhängigkeit der spontanmotorischen Reaktion steht, was den Einfluß der Vorspannung betrifft, nahezu identisches Verhalten von Pylorus und Corpus gegenüber. Offenbar hat Vordehnung auf eine höhere Ruhespannung ($U_0 > 500$ dyn/mm^2) einen fördernden Effekt auf die Entstehung phasischer Motorik. Zwischen 500 und etwa 2000 (4000) dyn/mm^2 Vorspannung zeigt die Mehrzahl der Präparate rhythmische Aktivität. Außerhalb dieses begünstigenden Bereiches überwiegen deutlich passive Gewebestreifen (Abb. 17).



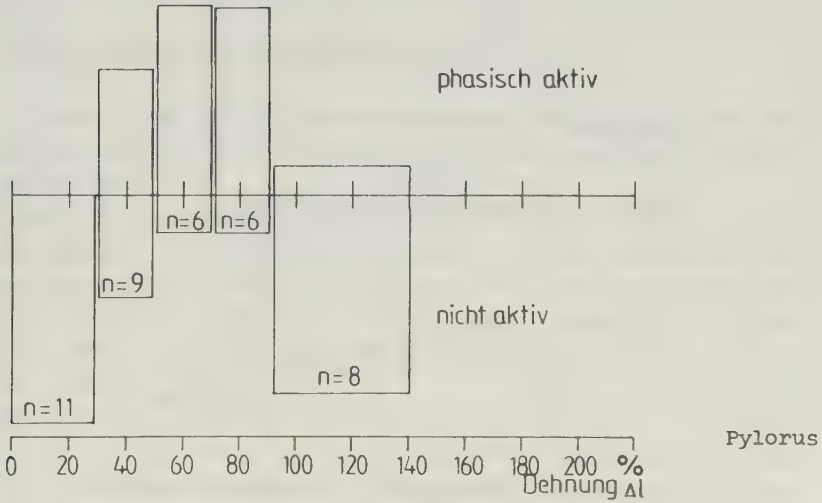


Abb. 16 Vordehnungsabhängigkeit "spontaner" Motorik. Pylorus- und Corpusmuskulatur erreichen Häufigkeitsgipfel phasischer Aktivität nach unterschiedlicher Vordehnung.

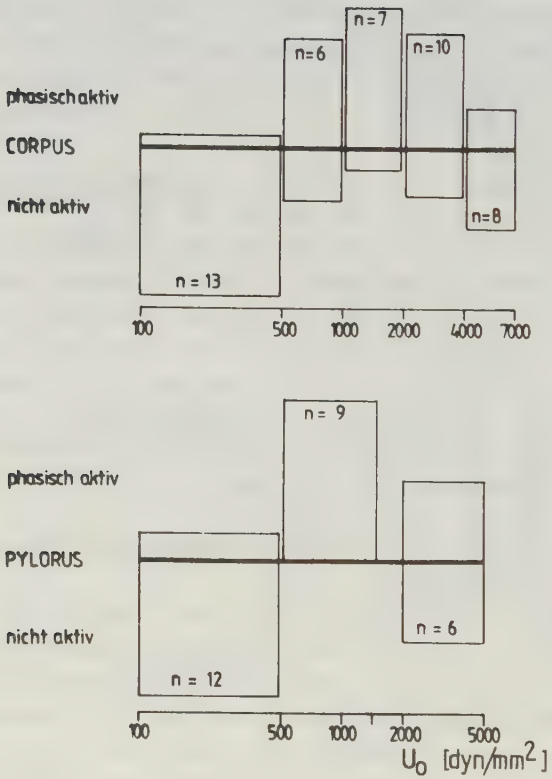


Abb. 17 Vorspannungsabhängigkeit "spontaner" Motorik. Pylorus- und Corpusmuskulatur erreichen Häufigkeitsgipfel phasischer Aktivität im gleichen Vorspannungsbereich.

8 Ergebnisse der Untersuchungen zur Pharmakologie

Wirkungen des Parasympathikomimetikums Carbachol (Doryl^{R}) und der Prostaglandine PGE_1, PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ auf die glatte Muskulatur des Magens wurden qualitativ und quantitativ an Gewebestreifen aus der Pylorus- und Corpusregion sowie der Gegend der Pars cardiaca untersucht. Sie wurden als Präparate der Ring- oder Längsmuskulatur durch entsprechende Wahl der Schnittrichtung gewonnen. An der Pars cardiaca wurde bei der Präparation keine bestimmte Achse bevorzugt.
Für quantitative Dosis-Wirkungs-Beziehungen wurden Dosis-Wirkungskurven der Form

$$y = a \times e^{bx} + c$$

nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate approximiert.

8.1 Carbachol

8.1.1 Formen der motorischen Wirkung

Carbachol bewirkte im untersuchten Dosisbereich an allen Präparaten eine Spannungserhöhung phasischen und/oder tonischen Charakters.
Phasische Motorik trat hierbei in regelmäßigen, peristaltikartigen Kontraktionen in Erscheinung, die den durch Dehnung ausgelösten weitgehend entsprachen, oft aber eine höhere Frequenz aufwiesen. Tonische Motorik kann dagegen als eine über viele Minuten konstante Erhöhung der Muskelspannung beschrieben werden.
Beide Formen der carbacholvermittelten Muskelaktivität wurden in Abhängigkeit von Topographie und Muskelfaserverlauf in unterschiedlicher Ausprägung beobachtet (Originalregistrierungen Abb. 18, 19, 23).

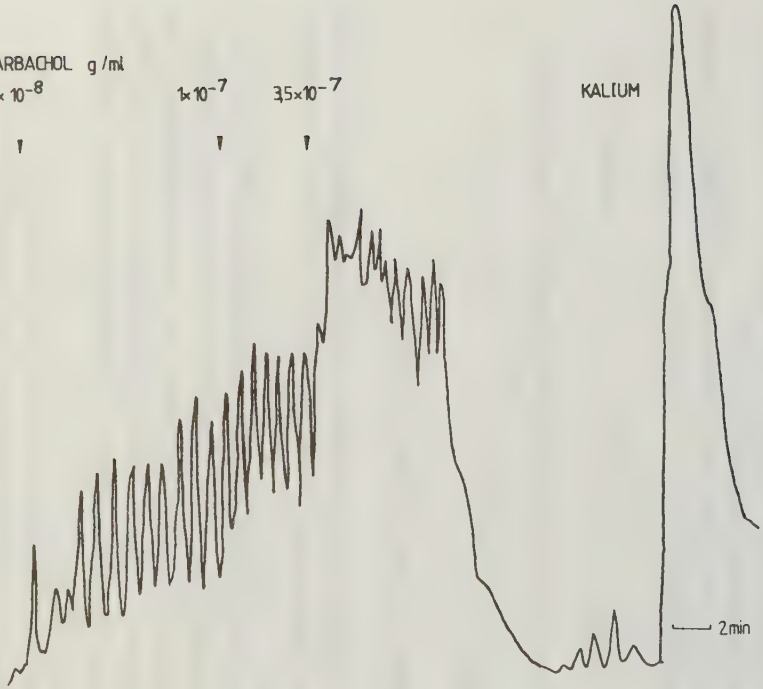


Abb. 18 Wirkung von Carbachol auf Längsmuskulatur des Corpus ventriculi: Der tonischen Hauptwirkkomponente sind (abnehmende) phasische Kontraktionen aufgelagert (Originalregistrierung).

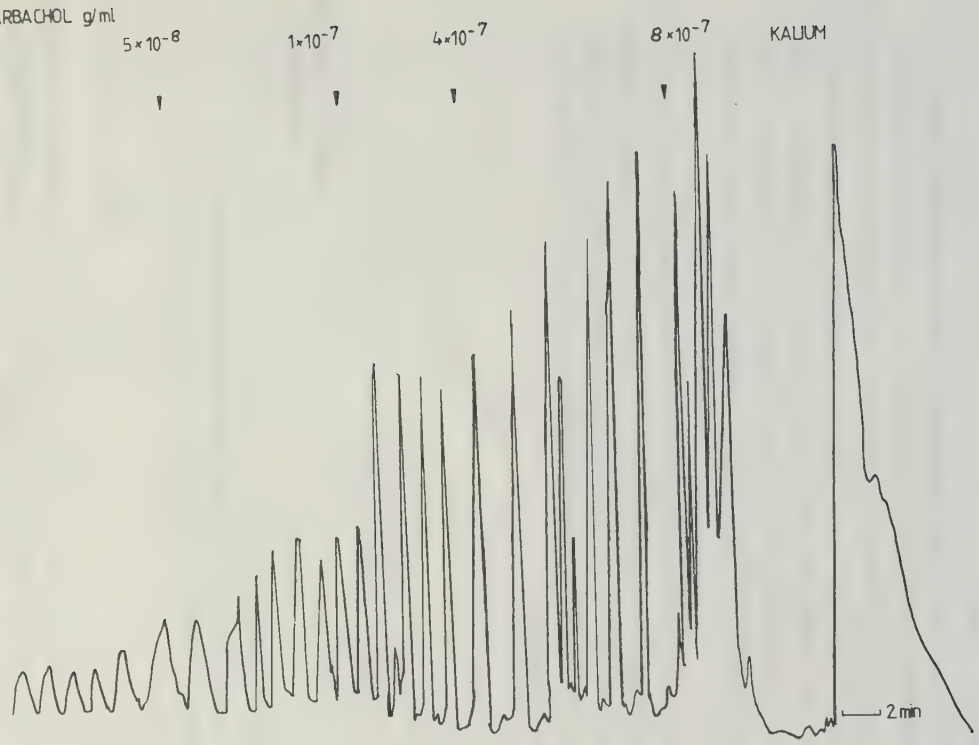
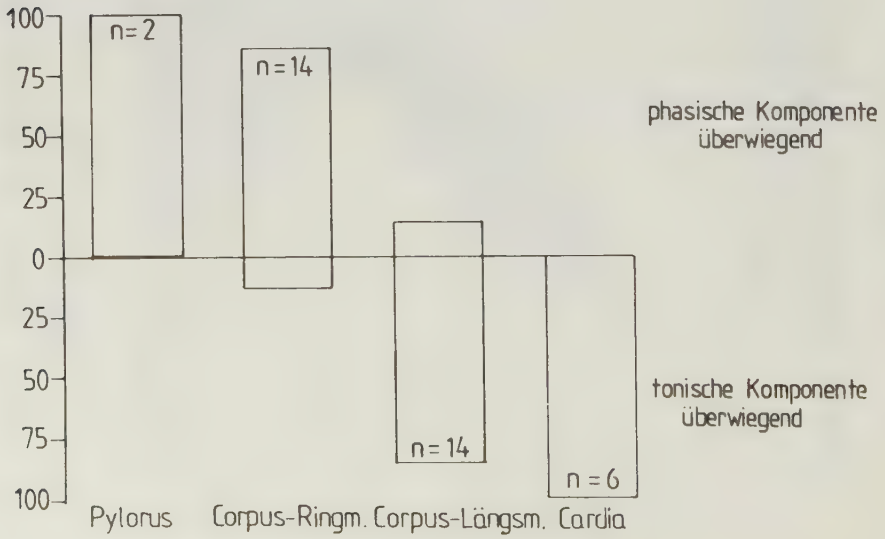


Abb. 19 Wirkung von Carbachol auf Ringmuskulatur des Corpus ventriculi

Durch die Art der Präparation (Orientierung der Streifenachse am Verlauf der Faserbündel) können Eigenschaften des longitudinalen und zirkulären Muskelsystems getrennt ermittelt werden.

Cholinerge Stimulation durch eine maximale Carbacholdosis zeigte am Corpus ventriculi gegensätzliche Wirkungen: Muskulatur des Longitudinalsystems reagierte mit vorwiegend tonischen, Muskulatur des Zirkulärsystems mit überwiegend phasischen Kontraktionen ($p < 0.001$, χ^2-Test). Zirkulär aus dem Pylorusring präparierte Streifen entsprachen in ihrem motorischen Verhalten dem Ringsystem des Corpus, während sich Gewebe der Pars cardiaca eher tonisch wie seine Längsmuskelbündel verhielt.

Die Abbildung veranschaulicht die Verteilung beider Motorikformen am Magen in einer Relativdarstellung. Vorwiegend phasisch aktive Präparate wurden solchen gegenübergestellt, bei denen der tonische Anteil der durch die Kontraktion entwickelten Spannung überwog.



6.1.2 Dosis-Wirkungs-Beziehungen

Dosis-Wirkungskurven können getrennt für beide Formen der motorischen Wirkung ermittelt werden.

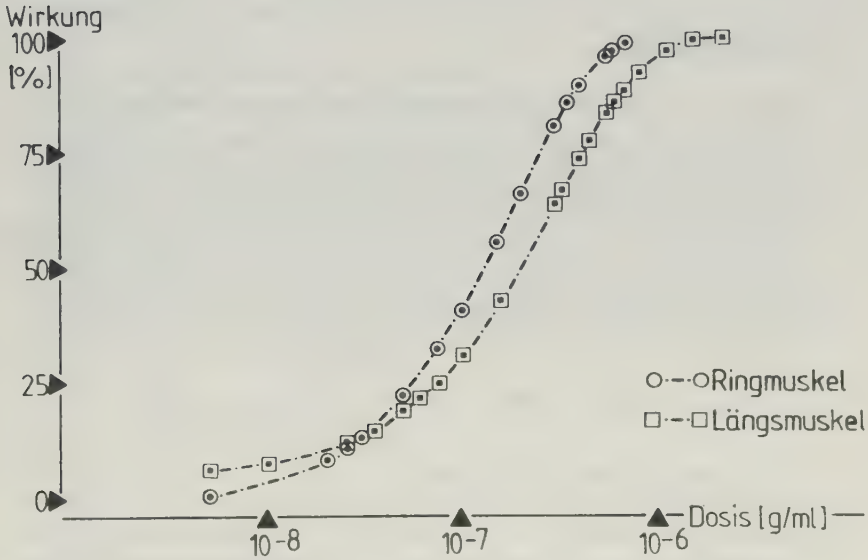


Abb. 20 Dosis-Wirkungskurven von Carbachol. Die Wirksamkeit an der Ringmuskulatur entspricht dem phasischen, die an der Längsmuskulatur dem tonischen Effekt.

Phasische Wirkung

An den Ringmuskelpräparaten des Corpus ventriculi war die tonische Komponente der motorischen Reaktion in den meisten Fällen im Vergleich zur phasischen klein und konnte vernachlässigt werden. Dosisabhängige Effekte an der Zirkulärmuskulatur entsprechen somit weitgehend der phasischen Wirksam-

keit von Carbachol.
Die Dosis-Wirkungskurve (Abb. 20) ist an N = 6 Präparaten aus insgesamt n = 35 Wertepaaren ermittelt (r = 0.974).

$$y = -1.04 \cdot 10^{-5} \cdot e^{-0.55 \cdot x} + 1.02 \cdot 10^{-5}$$

$$ED_{50}: 1.30 \cdot 10^{-7} \text{ g/ml}$$

Tonische Wirkung

Insbesondere Längsmuskelpräparate des Corpus, weniger Gewebestreifen aus der Pars-cardiaca-Region, wiesen neben ihrer tonischen Hauptkomponente geringere rhythmische Überlagerungen auf. Für die Berechnung der Dosis-Wirkungsfunktion blieben sie unbeachtet. Qualitativ wie quantitativ bestand zwischen den beiden "tonischen" Gruppen eine enge Übereinstimmung, sodaß eine gemeinsame Dosis-Wirkungskurve erstellt werden konnte (N = 15; n = 88; r = 0.957), (Abb. 20).

$$y = -9.56 \cdot 10^{-6} \cdot e^{-0.32 \cdot x} + 1.01 \cdot 10^{-5}$$

$$ED_{50}: 1.99 \cdot 10^{-7} \text{ g/ml}$$

Die Kurve der tonischen Wirkung ist gegenüber der der phasischen geringfügig zu höheren Carbacholdosen verschoben. Wo beide Motorikformen zu beobachten waren, schien rhythmische Aktivität schon in niedrigerer Pharmakakonzentration ausgelöst zu werden. Die gefundene Dosisdifferenz ist jedoch nicht signifikant.

8.2 Prostaglandine

Wirkungen der Prostaglandine PGE_1, PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ auf die Motorik des Corpus und der Pars cardiaca des Magens wurden qualitativ und quantitativ untersucht.

PGE_1 einerseits und PGE_2 sowie $PGF_{2\alpha}$ andererseits zeigten gegensätzliches Verhalten (Originalregistrierungen in den Abbildungen 21, 22 und 23).

8.2.1 Prostaglandine $PGF_{2\alpha}$ und PGE_2

Beide Substanzen bewirkten an Muskelgewebe der Corpus- und Pars-cardiaca-Region in allen Fällen Spannungserhöhungen tonischer Art. Rhythmische Motorik, die wohl dehnungsinduziert, insbesondere bei Corpus-Ringmuskelpräparaten schon bei Versuchsbeginn bestanden hatte, blieb mit konstanter Amplitude dem dosisabhängig ansteigenden Tonus aufgelagert. In einigen Fällen verschwand sie sogar.

8.2.2 Prostaglandin PGE_1

Im Gegensatz zu den tonussteigernden Prostaglandinen PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ entfaltete PGE_1 antagonistisch relaxierende Wirkung. Am nicht aktivierten Präparat war nach PGE_1-Gabe kein Effekt zu beobachten. Jede vorbestehende Anhebung des Aktivitätsniveaus (phasisch und tonisch) durch Carbachol, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ oder auch "spontan" wurde jedoch prompt und vollständig aufgehoben. Diese Wirkung schien die relaxierende Potenz des Adrenalins in Schnelligkeit und Ausgiebigkeit weit zu übertreffen.

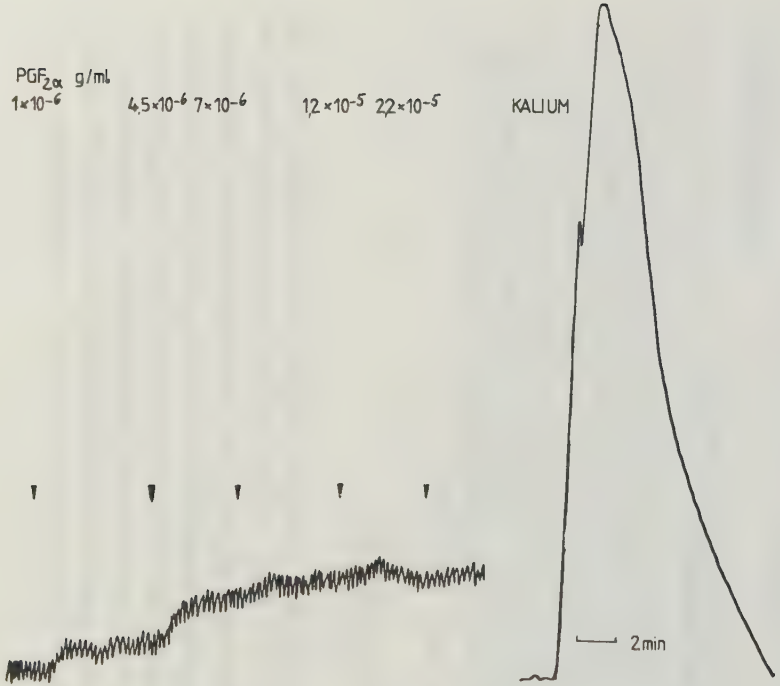


Abb. 21 Wirkung von Prostaglandin $PGF_{2\alpha}$ auf Corpus-Ringmuskulatur (Originalregistrierung)

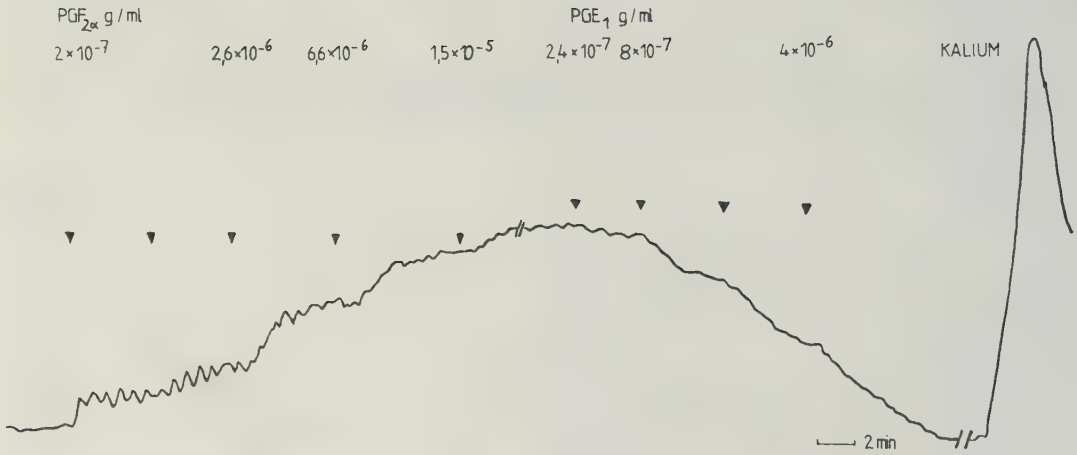


Abb. 22 Wirkung der Prostaglandine $PGF_{2\alpha}$ und PGE_1 auf Corpus-Längsmuskulatur (Originalregistrierung)

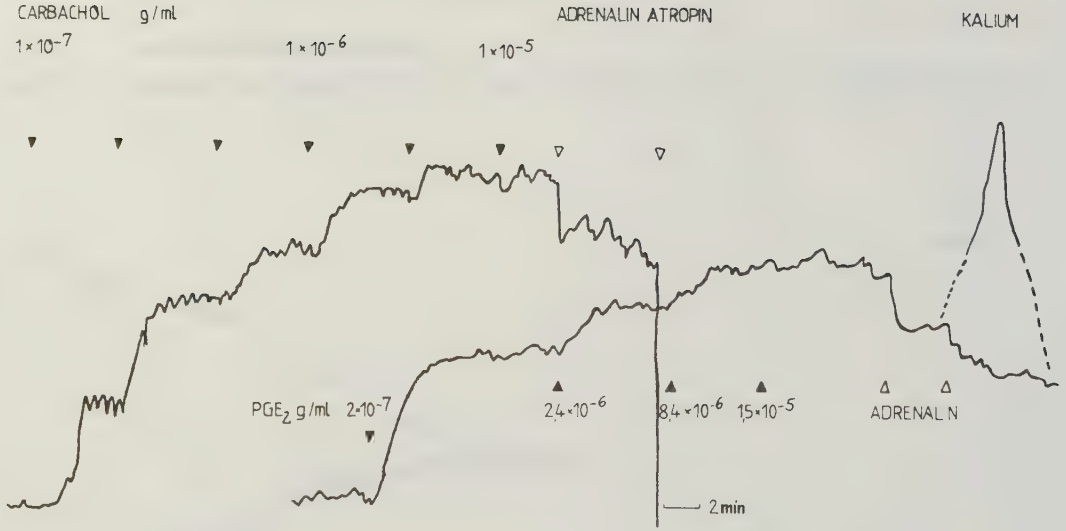


Abb. 23 Wirkungen von Carbachol, Adrenalin, Atropin und Prostaglandin PGE_2 auf Muskelgewebe der Pars cardiaca des Magens

8.2.3 Dosis-Wirkungs-Beziehungen

Quantitative Wirkung von $PGF_{2\alpha}$

Dosis-Wirkungskurve aus den Werten (n = 54) von N = 12 Präparaten des Corpus (Ring- und Längsstreifen) und der Pars cardiaca (r = 0.972).

$$y = -9.51 \cdot 10^{-5} \cdot e^{-0.29 \cdot x} + 1.02 \cdot 10^{-4}$$

ED_{50}: $2.16 \cdot 10^{-6}$ g/ml

Abb. 24 Dosis-Wirkungskurve von Prostaglandin $PGF_{2\alpha}$

Quantitative Wirkung von PGE_2

Dosis-Wirkungskurve aus N = 9 Versuchen (Corpus- und Cardiapräparate) mit insgesamt n = 38 Wertepaaren (r = 0.956).

$$y = -7.71 \cdot 10^{-5} \cdot e^{-1.49 \cdot x} + 9.66 \cdot 10^{-5}$$

ED_{50}: $0.313 \cdot 10^{-6}$ g/ml

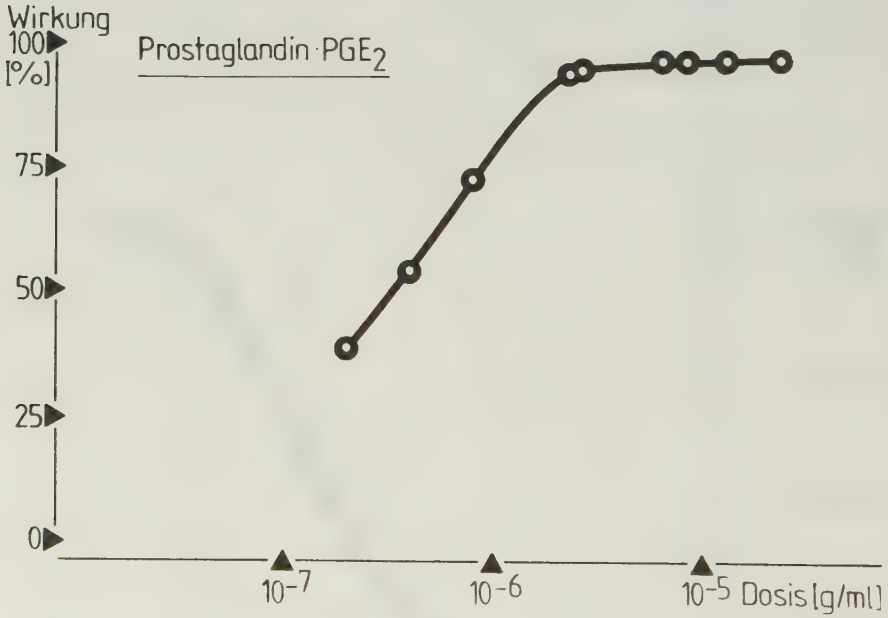


Abb. 25 Dosis-Wirkungskurve von Prostaglandin PGE_2

Quantitative Wirkung von PGE_1

Sie wurde an nur N = 3 Präparaten (n = 15) untersucht. Für die Dosisabhängigkeit der relaxierenden Wirkung gilt (r = 0.998):

$$y = -1.03 \cdot 10^{-4} \cdot e^{-1.42 \cdot x} + 1.01 \cdot 10^{-4}$$

ED_{50}: $0.504 \cdot 10^{-6}$ g/ml

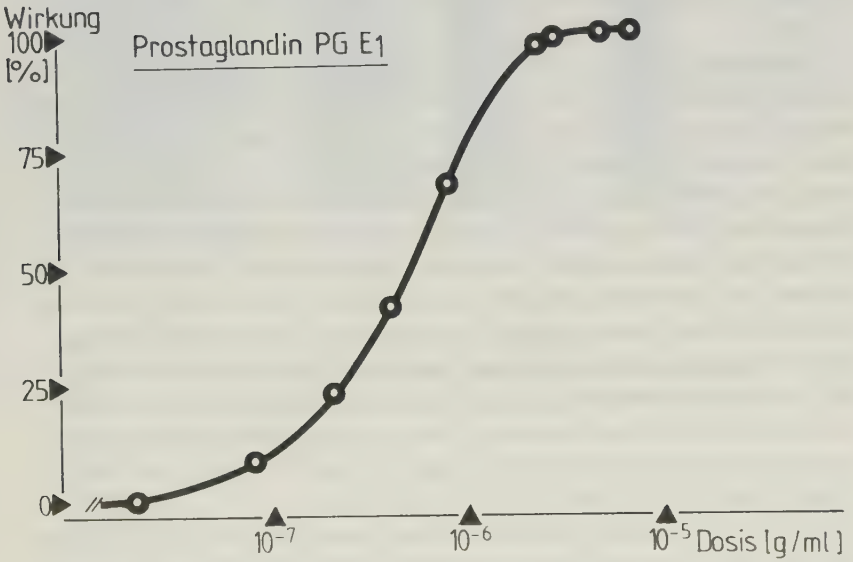


Abb. 26 Dosis-Wirkungskurve von Prostaglandin PGE_1 (relaxierende Wirkung)

8.3 Carbachol- und Prostaglandin-induzierte Motorik im Vergleich

Die maximale Wirkung der Prostaglandine PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ sowie die Amplitude der Kaliumkontraktur wurden auf die am selben Präparat mit Carbachol erzielte Spannung, die gleich 100 % gesetzt wurde, bezogen. Da die Gesamtwirkung von Carbachol eine tonische und eine phasische Komponente aufweist, wurde auch der tonische Anteil der Carbacholwirkung in den Vergleich einbezogen. Mittlere relative Wirkungen der einzelnen Pharmaka können aus entsprechenden Werten aller Versuche errechnet werden. Unterschiedliches Verhalten von Pylorus, Corpus (zirkuläre und longitudinale Schnittrichtung) und der Pars cardiaca wurde berücksichtigt und in Abbildung 27 veranschaulicht.

Kaliumreiche Lösung (135 mval) bewirkt eine Kaliumkontraktur, die in ihrem Ausmaß der Gesamtwirkung von Carbachol weitgehend entspricht. Beide Stimuli scheinen die kontraktilen Mechanismen der Zelle maximal zu aktivieren.
Die Carbacholkontraktion setzt sich aus einem tonischen und einem phasischen Anteil zusammen, deren Relation je nach untersuchter Muskelgruppe variiert. Die tonische Komponente bestimmt die Carbacholgesamtwirkung an der longitudinalen Corpusmuskulatur, insbesondere aber in der Cardiaregion, weitgehend. Andererseits tritt an den zirkulären Fasersystemen des Corpus und Pylorus die tonische zugunsten der phasischen Motorik fast gänzlich zurück. Der Unterschied zwischen den Fasersystemen der Tunica muscularis propria des Corpus ist signifikant ($p < 0.005$; Wilcoxon-Rangtest).
Auch für die beiden Prostaglandine findet man variable Anteile an der maximalen Wirkung. An Längsmuskulatur und Cardiagewebe ist ihr kontrahierender Effekt relativ stärker. Auffällig ist hierbei, daß die spannungssteigernde Wirkung der Prostaglandine (PGE_2, $PGF_{2\alpha}$) der tonischen Aktivierung durch Carbachol größenordnungsmäßig entspricht. Dies gilt offenbar unabhängig vom prozentualen Anteil an der Gesamtwirkung sowohl an Zirkulär- als auch an Längsmuskulatur.

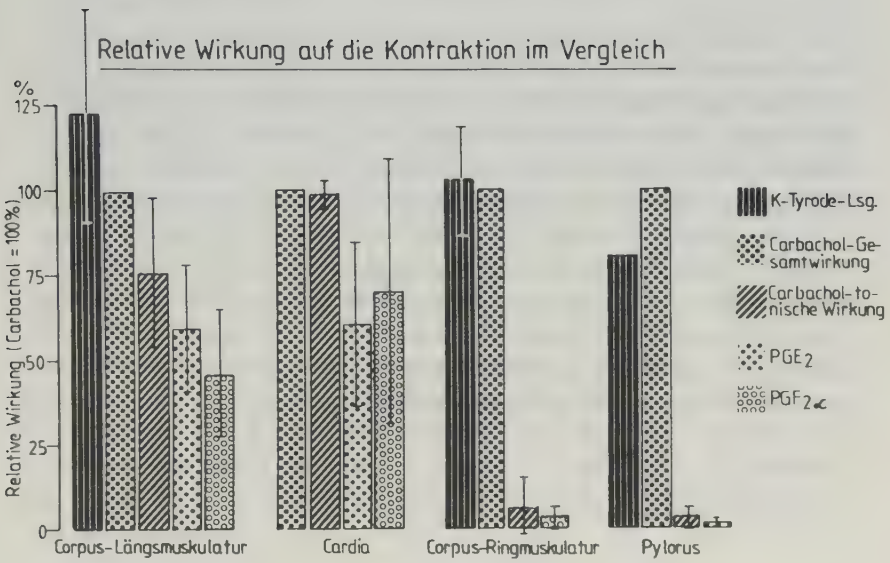


Abb. 27 Relative kontrahierende Wirkungen von Kalium (135 mval), Carbachol und der Prostaglandine $PGF_{2\alpha}$ und PGE_2 an der glatten Muskulatur des Magens

9 Diskussion

9.1 Bemerkungen zur Methodik

Die Untersuchungen wurden in vitro an isolierten Gewebestreifen durchgeführt. Die Übersichtlichkeit des Testsystems, die weitgehende Steuerbarkeit der Einflußgrößen und die exakte Meßbarkeit der Ergebnisse erlauben eine meist eindeutige Interpretation (37). Eigenschaften menschlicher Gewebe lassen sich an Resektaten ohne Belastungen untersuchen. Andererseits fehlt diesen isolierten Systemen die vielfältige nervale und humorale Beeinflussung, die das physiologische Verhalten in vivo prägt. Die Zerstörung des anatomischen und funktionellen Verbundes erfordert daher in jedem Fall eine Prüfung der Ergebnisse, die stets nur isolierte Teilfunktionen beschreiben, auf ihre Relevanz im biologischen Gesamtsystem.

9.2 Biomechanische Eigenschaften der Tunica muscularis propria des menschlichen Magens

9.2.1 Dehnverhalten

Für das gummielastische Verhalten der glatten Muskulatur werden Eigenschaften der kontraktilen und elastischen Elemente verantwortlich gemacht. Die kontraktilen Filamente Aktin und Myosin besitzen plastisch-visköse Eigenschaften. Bei Dehnung werden sie teleskopartig gegeneinander verschoben. Da die Bindungskräfte zwischen Aktin und Myosin in Ruhe niedrig sind, bleibt die Ruhespannung U_0 zu Dehnbeginn noch klein. Mit zunehmender Muskellänge werden aber dann elastische Elemente angespannt, die einen raschen Spannungsanstieg bedingen. Zunächst sollen serienelastische Elemente, die man z. B. in den Querbrücken ("Hälse") zwischen dem stäbchenförmigen L-Meromyosin und dem eiförmigen H-Meromyosin ("Kopf"), das die Verbindung zum Aktin herstellt, vermutet, später bei maximaler Dehnung auch parallelelastische Strukturen von Bedeutung sein (1,6).

Die Längen-Spannungs-Relation ließ sich durch eine Exponentialfunktion der Form

$$U_0 = a \times 10^{b \times \Delta l} \quad \text{bzw.}$$

$$\log U_0 = b \times \Delta l + c$$

beschreiben. Elastizität und Rigidität (7) sind die beiden Parameter des Dehnverhaltens.

Die Elastizität ist eine vom Dehnzustand abhängige Eigenschaft und durch einen anfangs kleinen, mit zunehmender Verlängerung ansteigenden Elastizitätsmodul dU/dl gekennzeichnet. Bei gleichem Dehnzustand weist dieser Quotient zwischen einzelnen Präparaten beträchtliche Unterschiede auf, die in variabler Steilheit der Ruhedehnungskurven ihren Ausdruck finden.

Demgegenüber erwies sich die Rigidität b für alle Präparate als eine konstante, vom Dehnzustand unabhängige Größe. Der aus ihr abgeleitete Quotient (ln 2)/b entspricht einem die Ruhespannung U_0 gerade verdoppelnden Dehnschritt von etwa 20 % der Ruhelänge (L_0).

Unterschiede im elastischen Verhalten gastraler Muskulatur sind folglich in obiger Exponentialgleichung lediglich durch den variablen Faktor a festgelegt.
Seine Bedeutung läßt sich anhand eines Muskelmodells, das gleichartige elastische Elemente parallel und in Serie verschaltet enthält, veranschaulichen: Die an den Muskelansätzen wirksame elastische Spannung wird bei konstanter Dehnung von der Dicke des Muskelbündels, d. h. von der Zahl der elastischen Elemente pro Querschnittsfläche bestimmt. Die Variable a kann als Maß für die Dichte solcher gleichartiger elastischer Strukturen angesehen werden.

Unterschiedliche Dehnbarkeit gastraler Muskelgewebe ist somit in erster Linie quantitativ bedingt. Die Rigidität b kann als qualitatives Merkmal elastischer Elementarstrukturen gelten, die am Magen offenbar einheitlich sind.

Möglicherweise ist diese Rigidität für gastrointestinale Muskulatur typisch: Kehrer (41) fand an Dünndarmzirkulärmuskulatur (ln 2)/b zu 20,7 %. Die zugehörige Ruhedehnungskurve verläuft jedoch steiler als die des Magens: bei gleicher Vordehnung sind die erreichten Ruhespannungen fast zehnmal höher.

An der A. femoralis ergaben Untersuchungen (ln 2)/b-Quotienten von 24 $\pm$ 3 %; sklerotische Gefäße wiesen erheblich niedrigere Werte (6 $\pm$ 2 %) auf (7). Auch im Bereich des Pylorus, wo als Folge von Ulzerationen narbige Veränderungen der Muscularis auftreten können, fanden sich vier Präparate, die deutlich rigider als die der "normalen" Vergleichsgruppe waren (7.35 $\pm$ 0.61 %).

9.2.2 Isometrische Kontraktion

Die als "äußere" Spannung meßbare Kontraktionskraft eines Muskels ist eine Funktion sowohl der "inneren" Spannung der kontraktilen Elemente als auch der Dehneigenschaften serienelastischer Strukturen, die eine Dämpfung und Phasenverschiebung der Kraftübertragung bewirken.
Nach der Sliding-filament-Theorie der Muskelkontraktion bestimmt die variable Überlappung der längenkonstanten Myofilamente und damit der jeweilige Dehnzustand Δl die Aktivität des kontraktilen Elements, das außerdem noch introp beeinflußt werden kann (1,6). Es gilt also für die Spannung des kontraktilen Elements:

$$\Delta U = f(\Delta l) \qquad (I)$$

Die Dehneigenschaften des serienelastischen Elements sind durch seinen Elastizitätsmodul dU/dl festgelegt. Wie aus dem exponentiellen Anstieg der Ruhedehnungskurven erwartet werden muß und z. B. für glatte Muskulatur der Vena portae gezeigt wurde (43), steigt dU/dl mit wachsender Spannung linear an.

Demnach gilt:

$$dU/dl \sim U$$

und für die Muskelspannung

$$\Delta U = f(U) \qquad (II)$$

Die durch Kaliumdepolarisation bewirkte Aktivierung kontraktiler Mechanismen erwies sich vom Grad der Vordehnung bzw. Vorspannung abhängig. Die Beziehung zwischen aktiv und passiv entwickelten Kräften war dabei im Bereich geringer Vorspannungen linear (Abb. 13).

Für $0 < U_0 < 350$ dyn/mm^2 gilt:

$$\Delta U \sim U_0$$

Die Aussage steht im Einklang mit Gleichung II.

Bei weiterer Vordehnung wuchs die Ruhespannung stärker als die Kontraktionskraft an (Abb. 12).
Für $350 < U_0 < 2000$ dyn/mm^2 ergibt sich

$$\Delta U \sim \log U_0$$

und da $U_0 = a \times 10^{b \times \Delta l}$ ist:

$$\Delta U \sim \Delta l$$

Diese Beziehung entspricht der Sliding-filament-Theorie und der Aussage in Gleichung I. Durch lineare Verschiebung der Myofilamente werden zusätzliche Interaktionsorte "rekrutiert", deren Anzahl die Spannung ΔU bestimmt.

Die Muskelkraft erreicht ein Maximum, wenn die Verkürzung der einzelnen kontraktilen Elemente starr ohne Phasenverschiebung summiert und auf die Muskelansätze übertragen werden kann (4, 6). Dazu ist ein hoher Elastizitätsmodul dU/dl der serienelastischen Strukturen nötig. Die beschriebene Proportionalität zwischen Vorspannung U_0 und aktiver Kontraktionskraft ΔU im initialen Dehnbereich muß deshalb durch die mit steigender Ruhespannung bzw. wachsendem Elastizitätsmodul zunehmend bessere, phasengerechte Koppelung der kontraktilen Elemente erklärt werden. Die Bedeutung der Aktin-Myosin-Überlappung tritt ihr gegenüber zurück und wird erst bei höherer Vordehnung entscheidend, wenn bei optimaler Anspannung der Serienelastizitäten keine Verbesserung der Kraftübertragung mehr erreicht werden kann.
Das Verhalten der Spannungsanstiegsgeschwindigkeit dU/dt, die als Maßstab der Kontraktionsdynamik bestimmt wurde (Abb. 15), entspricht dem der genannten Parameter, mit denen sie in der

Kraft-Geschwindigkeits-Relation von HILL verknüpft ist (1, 6, 23, 43). Der Anstieg des dU/dt-Wertes und die analoge Abnahme der Anspannungszeit t bis zu entsprechenden Extremwerten sind Ausdruck der mit zunehmender Spannung verbesserten Koppelung kontraktiler Strukturen sowie der bei Dehnung über ein Optimum hinaus verschlechterten Aktin-Myosin-Interaktion.

Pylorus, Antrum und Corpus ventriculi zeigen ein vergleichbares Verhalten. Im Bereich höherer Vorspannung entwickelt Corpusmuskulatur, möglicherweise infolge inotroper Stimulierung, kräftigere Kontraktionsspannungen. Dies wirkt sich, vielleicht bedingt durch ungünstige Phasenverknüpfung der einzelnen Kontraktionen innerhalb der Muskelfasern, jedoch bei geringer Vorspannung nicht aus, sodaß sich Pylorus und Corpus im linearen Initialbereich ihres Arbeitsdiagrammes nicht unterscheiden.

Maxima der Kontraktionsspannungen wurden für Pylorus, Antrum und Corpus bei verschiedener Vordehnung, aber etwa gleicher Vorspannung beobachtet. Die Variabilität des Dehnverhaltens konnte quantitativ auf eine unterschiedliche räumliche Dichte elastischer Strukturen zurückgeführt werden. Pylorusmuskulatur scheint weniger leicht dehnbar zu sein. Höhere Ruhespannungen, gleichbedeutend mit größerem Elastizitätsmodul, werden dann bereits bei niedriger Vordehnung erreicht. Sie gewährleisten schon bei 80 - 120 % eine optimale Kraftankoppelung. Dieser Bereich liegt bei Corpus- und Antrummuskulatur auf Grund ihrer flacheren Ruhedehnungskurven erst bei 120 - 160 %.

9.2.3 Adrenerge Erschlaffung

Die sympathische Innervation des Magens stellt den Tonus der Wand auf ein mittleres Niveau ein (18). Über β-Rezeptoren wird der Transmitter Noradrenalin und möglicherweise auch hormonales Adrenalin durch Verminderung der Calciumverfügbarkeit negativ inotrop wirksam. Intrazelluläres Calcium hebt die Blockierung der kontraktilen Mechanismen durch Troponin/Tropomyosin auf. Die Zahl der Interaktionsorte bleibt dabei unverändert (1, 6). Maximal relaxierende Wirkung ist am Ort optimaler Überlappung der Myofilamente zu erwarten, da dort ein Maximum an Aktin-Myosininteraktionen qualitativ beeinflußt wird. Vorspannungs- bzw. Vordehnungsoptimum von Kontraktion und Erschlaffung sind somit identisch.
Die Ruhedehnungskurven können nicht als "Kurven der Tätigkeitsminima" (1) angesehen werden. Sie beschreiben vielmehr einen durch das autonome Nervensystem oder aber auch myogen gesteuerten Zustand mittlerer Aktivität, der einerseits, möglicherweise durch eine Vorspannung der serienelastischen Elemente, das kontraktile Verhalten über eine starrere Koppelung verbessert, andererseits aber auch eine volumenangepaßte Erschlaffung, vielleicht im Sinne der rezeptiven Relaxation, erlaubt.

9.2.4 Dehnungsinduzierte Motorik

Die glatte Muskulatur des Gastrointestinaltraktes zeigt rhythmisch-peristaltische Aktivität. Die Kontraktionen werden von dem spontanautomatisch im Grundrhythmus (BER, ECA, "Slow-waves") schwankenden Ruhemembranpotential getriggert. Humorale Faktoren, nervale Erregung (Acetylcholin) bewirken neben der Dehnung als mechanischem Reiz eine Erhöhung der Na-Permeabilität und damit eine Hypopolarisierung der Zellmembran, die, wenn sie die Depolarisationsschwelle überschreitet, zu spikeartigen Aktionspotentialen führt (14). Aktionspotentiale sind stets mit Kontraktionen verbunden.

Die durch Dehnungsdepolarisation ausgelöste spontanautomatische Motorik erwies sich von Vordehnung und Vorspannung in ähnlicher Weise abhängig wie Kaliumkontraktur und adrenerge Erschlaffung: ihre Entstehung scheint in einem Bereich mittlerer Vorspannung (500 - 2000 dyn/mm^2) begünstigt. Der Einfluß der Vordehnung (Pylorus: 30 - 90 %, Corpus 110 - 150 %) gibt auch hier einen Hinweis auf die Bedeutung serienelastischer Elemente. Unterhalb einer "Schwellenspannung" von etwa 500 dyn/mm^2, die der oberen Grenze des U_O-ΔU-Proportionalbereiches (350 dyn/mm^2) entspricht, treten rhythmische Kontraktionen signifikant seltener auf. Ihre Synchronisation ist bei lockerer Koppelung der kontraktilen Elemente im initialen Dehnbereich erschwert, wozu sicher auch die anfänglich noch niedrige Kontraktionsamplitude beiträgt.

9.2.5 Dehnungs- und Spannungsrezeptoren

Da die Entleerung des Magens eine Funktion des Mageninhaltes ist, können "Volumen"-Rezeptoren in der Organwand vermutet werden. Paintal (57) wies Dehnungsrezeptoren u. a. im Pyloruskanal nach, Iggo (35) fand in Serie zu den Muskelfasern liegende Spannungsrezeptoren. Beide Rezeptortypen geben Impulse über vagale Afferenzen an das ZNS und sind somit Teil eines die entleerende Motorik nerval steuernden Regelkreises.
Auch nach Zerstörung zentripetaler Nerven, z. B. durch Vagotomie, bleibt der Entleerungsmodus vom Füllungsvolumen abhängig (38, 47, 49), bedarf also einer zentralen Steuerung nicht.
Auf Grund der beschriebenen biomechanischen Eigenschaften der Magenwand ergeben sich Möglichkeiten, die eigene Motorik myogen oder unter Vermittlung des Plexus myentericus AUERBACH, autonom zu kontrollieren und variablen Füllungsvolumina anzupassen.
Grundlage sind spannungsempfindliche glattmuskuläre Rezeptoren der Organwand. Sie steuern die Kraft der Muskelkontraktion entsprechend ihrer "Kennlinie" (Abb. 11, 12, 13), die, primär myogen bestimmt, möglicherweise nerval oder humoral inotrop modifiziert sein kann.

Durch variable elastische Dehnbarkeit der Tunica muscularis werden unterschiedliche Arbeitsbereiche dieser Spannungsrezeptoren ermöglicht: Rezeptoren des Pylorus erreichen ihren optimalen Regelbereich schon bei geringerer Dehnung als solche des Antrum- oder Corpusabschnittes und sind somit einer differenzierteren Aufgabenstellung angepaßt.

9.2.6 Bedeutung biomechanischer Wandeigenschaften für die motorische Funktion des Magens

Aus den an isolierten Gewebestreifen gewonnenen Ergebnissen können nur bedingt Schlüsse auf die physiologische Funktion des Organs in corpore gezogen werden. Zwar sind nach La Place Lumendruck und Wandspannung verknüpft, doch kann aus den Ergebnissen der Wanddehnung ein Druck-Volumen-Diagramm des gesamten Magens aus folgenden Gründen nicht erstellt werden:

1. Die Gestalt des Organs weicht von der idealen Zylinderform z. B. des Darmes oder der Gefäße, für die der Druck aus der Wandspannung errechnet werden kann (66, 77), zu sehr ab.

2. Die Dicke der Wand variiert mit der jeweiligen gastralen Region.

3. Der Magen ist in leerem Zustand abgeplattet; Vorder- und Rückwand berühren einander. Da der Querschnitt nicht kreisförmig ist, besteht zwischen Umfang und Volumen keine feste Beziehung.

Eine Berechnung des gastralen Druckes aus der Wandspannung kann somit lediglich für schmale Segmentringe und unter der vereinfachenden Annahme eines kreisförmigen Querschnitts durchgeführt werden.
Die Querschnittsfläche ergibt sich aus dem Umfang und ist dem Volumen proportional, wenn man eine Dehnung in Organlängsrichtung ausschließt.
Die Formveränderungen des Organs lassen sich gut vereinfachend reproduzieren, wenn man den Fundus als Halbkugel, das Corpus ventriculi als Zylinder und das Antrum als Kegel ansieht.

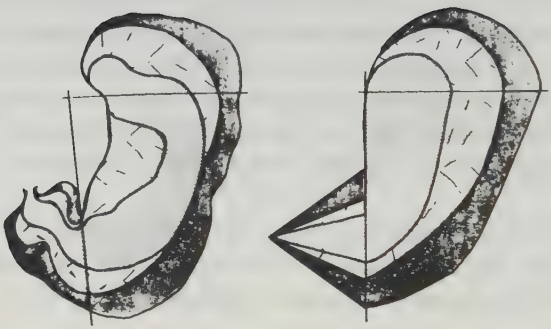


Abb. 28 (nach Code, 11)

Dann gilt:

$$p = \frac{U \times h}{r} \qquad \text{(La Place)}$$

p = Druck (mmHg bzw. cmH_2O)
U = Wandspannung in Umfangsrichtung (dyn/mm^2)
r = Innenradius
h = Wanddicke. Da die Querschnittsfläche F der Wand konstant bleibt, ist h dehnungsabhängig:

$$h = \sqrt{r^2 + \frac{F}{\pi}} - r$$

Füllung des Magens

Bei Nahrungsaufnahme erfolgt Dehnung v. a. in zirkuläre Richtung, da kräftige Bänder insbesondere an den Kurvaturen für entsprechende Zügelung sorgen.
Mit Hilfe der Beziehung $p = (U \times h)/r$ kann unter Berücksichtigung der experimentell ermittelten Ruhedehnungsfunktion $U_0 = 28.8 \times 10^{0.0166 \times \Delta l}$ (Seite 26) das Verhalten des Magens bei Füllung anhand von Druck-Volumen-Diagrammen veranschaulicht werden. Der hornartigen Form des Organs entsprechend, wurden verschiedene transversale Organdurchmesser ($d = 2r$) und Wandstärken (h) vorgegeben, um Pylorus, Antrum und Corpus ventriculi zu beschreiben.

Corpus ventriculi

Nimmt man an, daß der luminale Druck in allen gastralen Segmenten gleichmäßig ansteigt, so ist der prozentuale Volumenzuwachs in den weiten Abschnitten des Organs am höchsten. Große Volumina haben lediglich geringe Druckanstiege zur Folge, die möglicherweise durch rezeptive Relaxierung weiter vermindert werden können. Corpus und Fundus sind auf Grund ihrer Geometrie und guten Dehnbarkeit als Reservoirorgane besonders geeignet. Außerdem wächst in den weiteren Segmenten dieser Region die Wandspannung U_0 stärker als der gastrale Druck p. Hohe Wandspannungen erleichtern, wie die Untersuchungen ergaben, die Entstehung phasischer Kontraktionen. Tatsächlich scheinen die peristaltischen Wellen der mischenden und propulsiven Motorik (Typ I und II) im oberen Corpusabschnitt zu entspringen (14).

Antrum

In den engeren Segmenten des unteren Corpus und insbesondere im konisch geformten Antrum bewirken auch kleinere Nahrungsmengen eine zur Induktion entleerender Motorik ausreichende Wanddehnung.

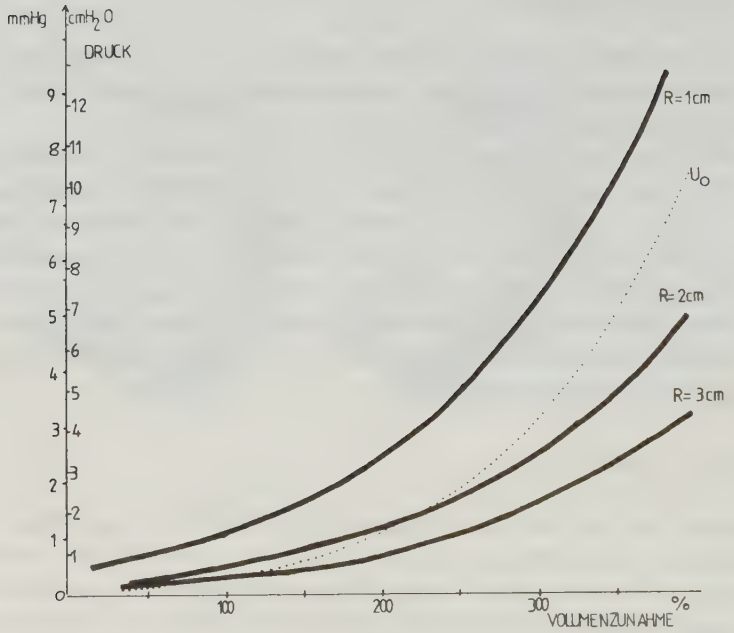


Abb. 29 Druck-Volumen-Diagramm des Magens.
Die Volumenzunahme entspricht der Änderung der Querschnittsfläche, die sich aus der Dehnung der Wand ergibt. Eine Wanddicke von 2 mm (vor Dehnung) wurde vorgegeben. Die obere Kurve veranschaulicht das Verhalten eines pylorusnahen Antrumsegmentes (Radius R = 1 cm), die beiden unteren Dehneigenschaften der Corpusregion. Die punktierte Kurve zeigt die Volumenabhängigkeit der Wandspannung U_0.

Sehr hohe Wandspannungen bei starker Dehnung führen über eine Gefügedilatation zu Gewebezerreißungen. Da im Antrum dank geringer Radien der Druck rascher als die Wandspannung ansteigt, können hohe Druckspitzen, wie sie in den Kontraktionswellen auftreten, ohne Schädigung der muskulären und elastischen Strukturen toleriert werden.

Pylorus

Der enge Pyloruskanal setzt der Dehnung hohen Widerstand entgegen.
Auch bei hohen Druckbelastungen z. B. durch die terminale antrale peristaltische Kontraktion gewährleisten kleiner Lumendurchmesser sowie möglicherweise zusätzlich erschwerte Dehnbarkeit eine enge, weitgehend flächenkonstante, ringförmige Auslaßöffnung.
Diese Eigenschaft ermöglicht die für die Mischung wichtige Reflexion der Nahrungsteile und ist für die Art der Magenentleerung von Bedeutung.

Entleerung des Magens

Die relativ höheren Wandspannungen in den erweiterten proximalen Magenabschnitten erleichtern einerseits die Entstehung der peristaltischen Motorik. Andererseits bleibt aber die Kontraktionskraft, bedingt durch große Durchmesser, nur gering. Möglicherweise steht daher Corpusmuskulatur unter positiv-inotropem Einfluß.
Die aboral gerichteten peristaltischen Wellen nehmen in den distalen Abschnitten des Organs an Intensität zu. Dies könnte allein aus der konischen Geometrie der Corpus-Antrum-Region erklärt werden, da der in Richtung auf den Pylorus vorgepreßte Nahrungsbolus in den enger werdenden Segmenten eine relativ stärkere Volumenzunahme bewirkt, die die Wandspannung anhebt und so immer stärker werdende Kontraktionen auslöst, die sich bei kleinen Durchmessern zudem besonders drucksteigernd auswirken.

Das Antrum ist der für die Entleerung fester Speisen wichtigste Abschnitt des menschlichen Magens. Die genannten myogenen und geometrischen Eigenschaften ermöglichen es, den Chymus, wie in einer Düse beschleunigt, mit hohem Druck durch den Pylorus ins Duodenum auszustoßen.

Die La Place'sche Beziehung $p = (U \times h)/r$ erlaubt, auch die Entleerung des Magens modellmäßig in einem Druck-Volumen-Diagramm darzustellen.
Als Wandspannung U muß hierbei die Summe der experimentell ermittelten passiven ($U_0 = 28.8 \times 10^{0.0166 \times \Delta l}$) und aktiven Spannungen (Abb. 12, Tabelle IV) eingesetzt werden.

Abbildung 30 veranschaulicht das unterschiedliche Verhalten von Pylorus-, Antrum- und Corpussegmenten (vgl. Tabelle VI).

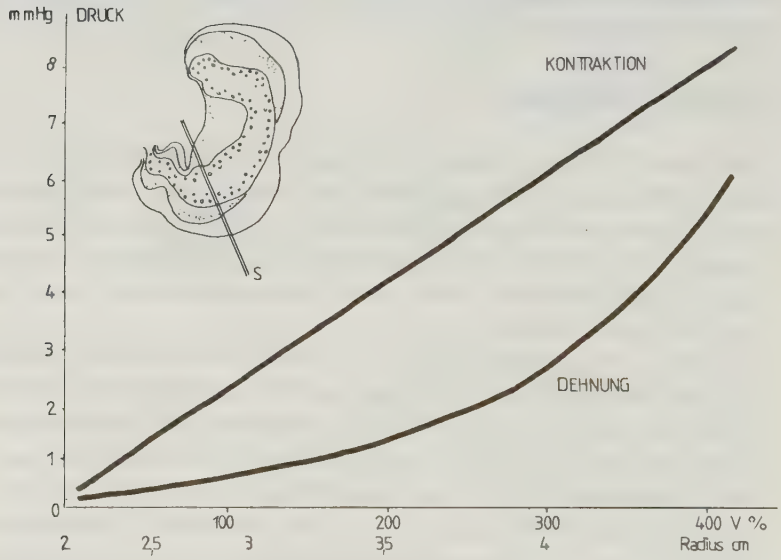
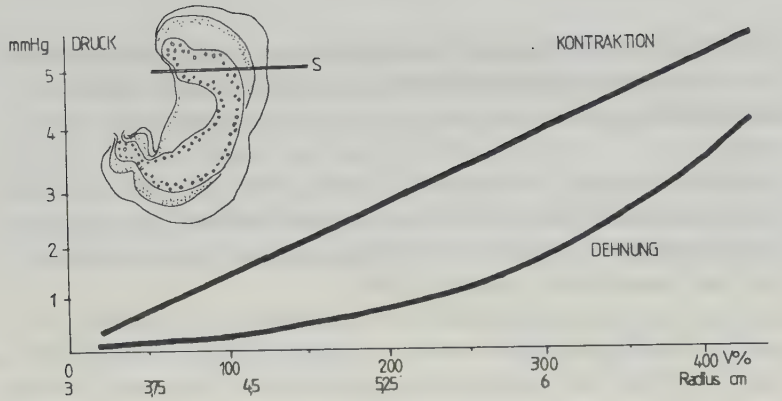
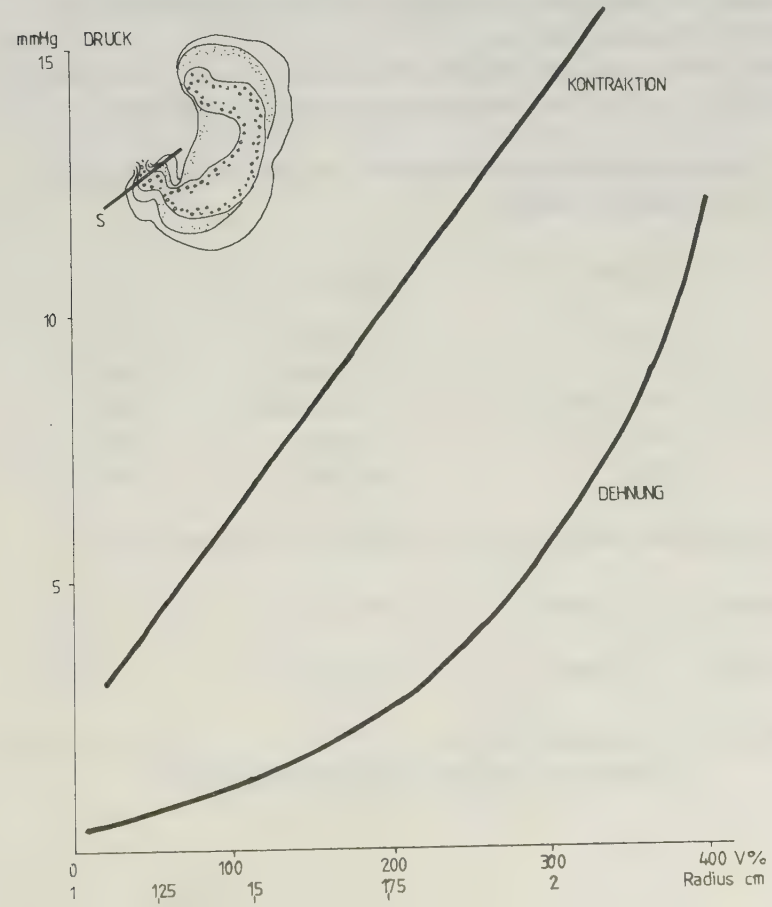


Abb. 30 (Seite 71) Arbeitsdiagramm des Magens.
Für die Abschnitte des Antrum und Corpus ventriculi, die sich in ihren Radien unterscheiden, ist das volumenabhängige Verhalten des Druckes bei passiver Dehnung (untere Kurven, vgl. Abb. 29) und aktiver (isometrischer) Kontraktion (obere Kurven) dargestellt. Maximaldrucke werden im antro-pylorischen Segment entwickelt.


mmHg
DRUCK
S
KONTRAKTION
DEHNUNG
5
4
3
2
1
0
100
200
300
400 V%
3
3,75
4,5
5,25
6
Radius cm


mmHg
DRUCK
S
KONTRAKTION
DEHNUNG
15
10
5
0
100
200
300
400 V%
1
1,25
1,5
1,75
2
Radius cm

Die errechneten "aktiven" Drucke entsprechen nur annähernd den dynamischen Propulsionsdrucken, die zusätzlich durch die Geschwindigkeit der peristaltischen Welle beeinflußt werden.
Trotzdem besteht gute Übereinstimmung zwischen diesen theoretischen Daten und in vivo gemessenen Werten, die vielfach, insbesondere was die Druckverhältnisse am Pylorus angeht, von der Meßmethode abhängig sind.
Das Gewicht der Eingeweide wird hydrostatisch wirksam und geht als basaler Druck von 6 - 9 cmH_2O (18) in die Registrierung ein. Für die Magenentleerung selbst ist dieser abdominale Druck jedoch nicht bedeutsam, da er, auf Magen und Duodenum gleichermaßen einwirkend, keinen gastroduodenalen Druckgradienten aufbaut.
Nur Drucke, die den basalen Tonus übersteigen, sind gastral bedingt und mit den errechneten Daten vergleichbar.

In corpore konnten die folgenden volumenabhängigen Ruhedrucke gemessen werden:

Volumen	Druck	
225 ml	2 mmHg	(14)
250 ml	2,5 cmH_2O	(18)
200 - 600 ml	4 - 7 mmHg	(14)
500 ml	6 cmH_2O	(18)
600 ml	16 cmH_2O	(72, 73)

Nachstehende peristaltische Drucke sind beschrieben:

Corpus	3 - 10 mmHg	(Typ I)	(14, 18)
Antrum	8 - 40 mmHg	(Typ II)	(14, 18)
Pylorus	5 - 10 mmHg basal, 18 mmHg bei peristaltischer Kontraktion		(24, 64, 74)

Für den Pylorus der Katze berichten Biancani et al. (5) in-vivo-Werte von etwa 30 mmHg. Die pylorische Region war hier als Zone höherer aktiver und passiver Spannungen (Drucke) deutlich von Duodenum und Antrum abgegrenzt.

Diese Beobachtung steht im Einklang mit den eigenen Ergebnissen, die auf eine erschwerte Pylorusdehnung hinweisen.

Zeitabhängigkeit der Magenentleerung

Die ins Duodenum entleerten Volumina sind quantitativ vom jeweiligen Füllungszustand des Magens abhängig. Entleerungsuntersuchungen ergaben lineare, exponentielle und von der Quadratwurzel des Füllungsvolumens abhängige zeitliche Verläufe (Abb. 4) (12, 14, 17, 18, 33, 47, 49, 51, 54, 59, 60).

Der exponentielle Entleerungsmodus (Abb. 4a) folgt der Funktion

$$\ln V = -c_1 \times t + c_2 \qquad \text{bzw.}$$

$$V = c_3 \times e^{-c_1 \times t}$$

Für das pro Zeiteinheit, d. h. durch jede peristaltische Welle (Frequenz mit 3/min konstant) in das Duodenum entleerte Volumen gilt:

$$dV/dt = (c_3 \times e^{-c_1 \times t}) \times (-c_1) \qquad \text{bzw.}$$

$$dV/dt = -c_1 \times V \qquad \text{(I)}$$

Erfolgt die Entleerung proportional zu $\sqrt[2]{V}$ (Abb. 4b), so gilt:

$$\sqrt[2]{V} = -k \times t \qquad \text{bzw.}$$

$$V = -k^2 \times t^2$$

und für die Entleerungsraten:

$$dV/dt = -2k^2 \times t \qquad \text{bzw.}$$

$$dV/dt = -2k \times \sqrt{V} \qquad \text{(II)}$$

Die Entleerungsrate wird vom gastroduodenalen Druckgradienten bestimmt, der bei konstantem Druck im Duodenum allein vom gastralen Druck abhängig wird.

Er setzt sich aus dem passiven Ruhedruck und dem von der Wandspannung gesteuerten aktiven Propulsionsdruck zusammen. Für die Entleerungsrate gilt dann:

$$dV/dt \sim p \qquad \text{(III)}$$

Im Fall exponentieller Entleerung ist zu erwarten:

$$V \sim p \qquad \text{(I + III)}$$

Erfolgt die Entleerung nach einer Wurzelfunktion, so bedeutet dies:

$$\sqrt[2]{V} \sim p \qquad \text{(II + III)}$$

Beide Hypothesen wurden anhand der aus den experimentellen Daten errechneten Druck-Volumen-Werte (Tabelle VI) durch eine Regressionsanalyse überprüft. (Signifikanzberechnung nach dem t-Test mit $t = r/[(1 - r^2)/(n - 2)]^{0.5}$, 55)

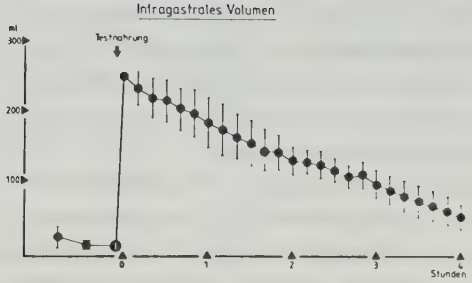
	$V \sim p$		$\sqrt{V} \sim p$	
	R	t	R	t
"Pylorus" (h_0 = 0,2 cm) (r_0 = 0,5 cm)	0.9795	15.3	0.9534	9.88
"Antrum" (h_0 = 0,2 cm) (r_0 = 2 cm	0.9788	15.0	0.9411	8.67
"Antrum" (h_0 = 0,2 cm) (r_0 = 3 cm)	0.9782	14.8	0.9403	8.60

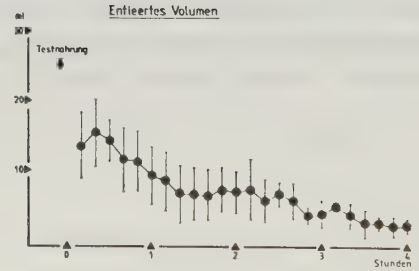
(in allen Fällen: $p < 0.001$)

Offenbar besitzt die exponentielle Entleerung mit Proportionalität zwischen Volumen und Druck eine etwas höhere Wahrscheinlichkeit. Möglicherweise besteht aber insbesondere bei großen Füllungsvolumina eine lineare Beziehung zwischen p und $\sqrt{V}$, da jenseits des Dehnungsoptimums aktiv entwickelte Spannungen und Drucke absinken.
Dieser Mechanismus erscheint sinnvoll, da er verhindert, daß in der Initialphase der Magenentleerung zu große Portionen in den Darm gelangen.
Tatsächlich wurde ein von $\sqrt{V}$ abhängiger Entleerungsmodus gerade für große Mahlzeiten beschrieben (33). Verzögerungen der Entleerung, die einen sonst exponentiellen zeitlichen Ablauf aufwies, wurden in den ersten vierzig Minuten gefunden (48).

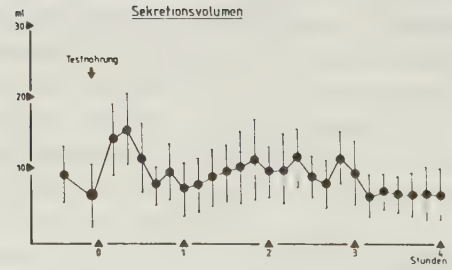
Die Untersuchungen zeigten, daß sowohl exponentielle wie $\sqrt{V}$-abhängige Magenentleerung allein aus den elastischen und kontraktilen Eigenschaften der Magenwand begründet werden können. Ihre zeitliche Steuerung ist eine autonome Funktion des Organs selbst, die offensichtlich keiner externen nervalen oder humoralen Regelmechanismen bedarf.
Im Gegensatz dazu gibt es für eine lineare Volumen-Zeit-Beziehung (47, 49, 51) kein entsprechendes biomechanisches Korrelat, da die hierbei konstante Entleerungsrate einen während der Entleerungszeit gleichbleibenden Propulsionsdruck voraussetzt, der vom Füllungsvolumen nicht beeinflußt wird.

Ergebnisse aus Versuchen, in denen Mageninhalt und Entleerungsraten getrennt gemessen wurden (47), lassen vielmehr vermuten, daß eine lineare zeitliche Volumenabnahme durch die Magensekretion, die entleertes Volumen zunächst wieder ersetzt, verursacht ist (Abb. 31).





ml / 10min



ml / 10min

Abb. 31 Einfluß der Sekretion auf den zeitlichen Verlauf der Magenentleerung. Die Entleerungsrate bleibt eine Funktion des gastralen Volumens (nach Lehmann, 47)

9.3 Pharmakologische Eigenschaften der Tunica muscularis propria des menschlichen Magens

9.3.1 Tonische und phasische motorische Aktivität

Das Parasympathikomimetikum Carbachol rief tonische und phasische Kontraktionen am glatten Muskel des Magens hervor. Tonische und phasische Aktivität stehen zueinander in einem bestimmten, von topographischen Kriterien abhängigen, quantitativen Verhältnis. Rhythmische Kontraktionen treten offenbar bevorzugt in Ringmuskelpräparaten, tonische aber in Längsmuskelgewebe bzw. in der Fundus-Cardia-Region auf.

Unterschiedliches Verhalten zirkulärer und longitudinaler Muskelsysteme wurde vielfach beschrieben.

Biamino et al. (4) postulierten nach Untersuchungen an Gefäßmuskulatur, die bezüglich des Membranpotentials ebenfalls Spontanautomatie besitzt, synchronisierte Schrittmacher-Potentiale als Voraussetzung rhythmischer Kontraktionen. Die Erregung nimmt von wenigen primären Schrittmacherzentren ihren Ausgang und wird in Phase oder mit Dekrement phasenverschoben fortgeleitet.
Ein tonischer Spannungsanstieg dagegen soll Folge vieler desynchronisiert ablaufender Erregungsvorgänge sein.
Phasische Überlagerung einer tonischen Grundspannung kann dann als Summation der Wirkungen synchronisierter und desynchronisierter Zellareale angesehen werden.

Nach dieser Hypothese muß für die gastrale Muskulatur phasengerechte Fortleitung der BER-gesteuerten Aktionspotentiale in den zirkulären, Erregungsdesynchronisation jedoch in den longitudinalen Fasersystemen gefordert werden.

Experimentell ist die exakt selektive Messung eines Muskelsystems nur mit Einschränkung möglich. Da die Längsachse des Präparates makroskopisch lediglich annähernd am vermuteten Faserverlauf orientiert werden kann, sich aber in jedem

Streifen Fasern unterschiedlicher Schichten in variablen Winkeln kreuzen, wird die resultierende Spannung stets Summe der in Streifenlängsachse wirksamen Kraftvektoren sein, in der jedoch der Anteil der durch die Schnittrichtung ausgewählten Fasersysteme am größten ist. Nebeneinander auftretende rhythmische und tonische Motorik, insbesondere im Bereich des Corpus ventriculi, wo die Faserarchitektonik der Wand weit komplizierter als in der Fundus-Cardia-Region gestaltet ist (23), fände so eine plausible Erklärung.

Auch Untersuchungen von Kowalewski et al. (44) weisen auf möglicherweise unterschiedliche Qualität der Erregungssynchronisation und -ausbreitung in beiden Muskelsystemen hin.

Eine Fortleitung der "slow-waves" auf Grund geeigneter intrazellulärer Nexus, die die Fasern syncytial elektrisch zu einer Einheit verbinden, wird in Längs- und Zirkulärmuskulatur beschrieben. Aktionspotentiale können jedoch nur transversal in der Ringmuskelschicht propagiert werden. In "vertikaler" Richtung breiten sie sich nicht aus. Synchronisierte Kontraktionen sind daher im zirkulären, nicht jedoch im longitudinalen Fasersystem zu erwarten.

Eine weitere mögliche Erklärung für die Existenz phasischer und tonischer Motorik liegt in unterschiedlichen Calciumsystemen der glatten Muskelzelle.

Acetylcholin bewirkt einerseits phasische, mit spikeartigen Aktionspotentialen verbundene Kontraktionen, andererseits auch spike-freie Tonusanhebung. Rhythmische Motorik kann selektiv mit dem Ca-Antagonisten Verapamil durch elektromechanische Entkoppelung oder durch den Ca-Kanal der Membran blockierende Ba^{++}-Ionen gehemmt werden, ohne daß dabei der basale Tonus verändert wird. Er ist jedoch ebenfalls Ca-abhängig und wird durch Na-Nitroprussid und Mn^{++}-Ionen gesenkt (28, 58). Diese beiden Ca-Systeme sind regional unterschiedlich ausgeprägt. Tonische Aktivität findet sich v. a. im Magenfundus, nimmt nach distal ab und wird dort durch

rhythmische Motorik ersetzt (27).

Kuriyama et al. (45, 46) fanden differentes Verhalten von Longitudinal- und Zirkulärmuskulatur: Hypopolarisation führt zu einem Ca-Einstrom in die Zelle. Zirkulärmuskulatur nimmt Calcium zunächst in intrazelluläre Depots auf. Erst ein Zusammenbruch des Membranpotentials (Depolarisation) liberiert große Ca-Konzentrationen und führt zu phasischer Kontraktion.

Im Gegensatz dazu besitzt Längsmuskulatur kaum Speicherfähigkeit. Abhängig vom Grad der Membranhypopolarisation steigt die sarkoplasmatische Calciumkonzentration an und bewirkt eine Erregungs-Kontraktionskoppelung tonischen Charakters. Als Speicher fungiert das sarkoplasmatische Retikulum, das in den Muskelzellen der Ringschicht kräftiger ausgebildet sein soll (45, 46).

Tonische und phasische Motorik ist nach diesen Ergebnissen aus unterschiedlichen morphologischen bzw. membranphysiologischen Eigenschaften der Muskelzellen selbst zu begründen.
Der zellulären Calciumverfügbarkeit kommt in beiden Hypothesen Bedeutung zu: Erhöhung der extrazellulären Ca-Konzentration beeinflußt die Schrittmacherfrequenzen (BER) über das Na-Ca-Austauschsystem negativ chronotrop und erleichtert so ihre Synchronisierung (4).

Physiologisch erscheint die motorische Differenzierung zwischen Ring- und Längsmuskulatur sinnvoll, da für die transportierende Peristaltik Kontraktionen in transversaler Richtung nötig sind, während andererseits die Formkonstanz des Organs in Längsrichtung am ehesten durch eine straffe tonische Zügelung gewährleistet ist. Der gestreckte Verlauf großer versorgender Gefäße entlang der Curvaturen läßt ausgiebige Wandbewegungen nicht zu.

Pars cardiaca und Pylorus unterscheiden sich grundsätzlich, obwohl beiden Sphinkterfunktion zukommt.
Die Cardia schließt die Speiseröhre gegen den Magen tonisch ab (64).
Der Pylorus dagegen kontrahiert sich lediglich am Ende der "antralen Systole" für kurze Zeit, um Rückfluß aus dem Duodenum zu unterbinden. Im Intervall bleibt er geöffnet (14, 40, 64). Eine tonische Sphinkterkomponente erscheint fraglich, da bei Verwendung großlumiger Katheter durch anliegende Mucosafalten leicht tonische Drucksteigerungen vorgetäuscht werden können (40).

Vielleicht bietet auch die adrenerg steuerbare Anhebung der Wandspannung auf ein mittleres Niveau, wie sie für Ringmuskulatur von Pylorus, Antrum und Corpus gefunden wurde, eine ausreichende Erklärung für den geringen tonischen Anteil des Sphinkterdruckes.
Im übrigen jedoch muß die Motorik des Pylorus, der vielfach lediglich als verengtes terminales Antrumsegment angesehen wird, auf Grund der Ergebnisse als vorwiegend phasisch beschrieben werden.

9.3.2 Tonische und phasische Wirkung verschiedener Pharmaka im Vergleich

Kontrahierende Wirkungen von Kalium, Carbachol und der Prostaglandine PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ wurden verglichen.

Hohe extrazelluläre Kaliumkonzentrationen führen zu einer Dauerdepolarisation, die beide Calcium-Systeme (transmembranaler Einstrom und Freisetzung aus intrazellulären Speichern) aktiviert (6, 45, 46).
Auch Acetylcholin führt über eine Na-Leitfähigkeitserhöhung zu gradueller Depolarisation mit steigendem Ca-Einstrom und schließlich zu Aktionspotentialen mit Aktivierung des Speichercalciums (45).

Prostaglandine kommen im Körper ubiquitär vor. Im Magen ist ihre Konzentration in Mucosa und Submucosa am höchsten, weit niedriger in der Muskelschicht (2). Dort entfalten sie unterschiedliche, teilweise widersprüchliche Wirkungen: Mit PGE und PGF wurden in vitro Kontraktionen an Längsmuskulatur ausgelöst. Ringmuskulatur wurde mit PGE relaxiert, mit PGF dagegen kontrahiert (9, 21, 25, 31, 39, 44, 56).
In-vivo-Untersuchungen ergaben sowohl beschleunigte als auch verzögerte Magenentleerung (2, 21, 56).

Die eigenen Ergebnisse lassen für PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ eine stets tonische Wirkung erkennen, die aber an Zirkulärmuskulatur nur ganz unbedeutend bleibt, während sie an longitudinalen Muskelfasern dem mit Carbachol erzielten Effekt nahezu entspricht.
Phasische Motorik wurde durch Prostaglandine in keinem Fall induziert.

Zwischen Prostaglandin- und tonischer Carbacholwirkung fand sich eine auffällige Parallelität in beiden Fasersystemen. Dies läßt entweder eine kausale Verknüpfung beider Wirkungsmechanismen oder aber voneinander unabhängige Effekte auf eine gemeinsame Wirkungs-"Endstrecke" vermuten.

Entsprechende Mechanismen sind beschrieben worden:

Prostaglandinabhängigkeit der Acetylcholin-Wirkung

Die Freisetzung von Acetylcholin aus dem Plexus myentericus kann durch Catecholamine präsynaptisch α-adrenerg gehemmt werden (75). Prostaglandine blockieren den Ausstrom von Noradrenalin aus den terminalen sympathischen Nervenendigungen (2, 21, 31). Durch Ausbleiben der α-Blockade kann ein erhöhter parasympathischer Tonus an der Effektorzelle wirksam werden.
Andererseits hat die Minderung der Noradrenalinfreisetzung an der Muskelzelle selbst einen direkten tonussteigernden Effekt, da die relaxierenden β-Rezeptoren geringer erregt werden.
Diskutiert wird für PGE auch eine Mittlerfunktion zwischen elektrischer Erregung und Acetylcholinfreisetzung aus cholinergen Nervenendigungen (2).

Acetylcholinabhängigkeit der Prostaglandinwirkung

Vagale Stimulation (ACh) und Einwirkung von gastrointestinalen Hormonen setzen Prostaglandine frei oder fördern ihre Synthese (26, 31).

Gleichsinnige Wirkungen von Acetylcholin und Prostaglandinen an der Zelle

Acetylcholin und Prostaglandine erhöhen die Membranpermeabilität für Na-Ionen und hypo- bzw. depolarisieren dadurch die Muskelzellmembran. Auch der Transport bzw. die Diffusion von Ca-Ionen durch die Membran werden durch Prostaglandine beeinflußt (21, 31).
Sie vermögen die Adenylcyclase zu stimulieren wie auch zu hemmen (9, 21, 25, 76). Die Adenylcyclase reguliert die Synthese von cAMP, das über nachgeschaltete Mechanismen als "second messenger" auch für die Ca-Permeabilität der Membran von Bedeutung ist (6).

Prostaglandine haben somit Einfluß auf die elektromechanische Koppelung.
Werden unterschiedliche Mechanismen der Steuerung intrazellulärer Calciumkonzentrationen in longitudinaler und zirkulärer Muskulatur angenommen, so ist eine selektive Beeinflussung des "tonischen" Calciumsystems durch Prostaglandine denkbar. Da dieser Calciumsteuermechanismus in der Ringmuskelschicht von geringerer Bedeutung ist, können Prostaglandine dort nur schwache Wirkung erlangen.

Prostaglandine sollen auch an Entstehung und Regulation peristaltischer Aktivität beteiligt sein (2).
Dazu ist die Steuerung von Kontraktion und Erschlaffung wie in einem "Schwingkreis" erforderlich (66).
Wenn auch in keinem Falle die Induktion phasischer Motorik durch Prostaglandine beobachtet werden konnte, so sind doch in Anbetracht der vielfältigen Wirkmechanismen und Aktionsorte feed-back-Regelkreise nicht auszuschließen, in die endogene Prostaglandine als Transmitter einbezogen sind.
Nach exogener Zufuhr, so kann vermutet werden, ist das empfindliche Gleichgewicht gestört und die Funktion des "Schwingkreises" aufgehoben, sodaß phasische Aktionen nicht mehr erwartet werden können.

10 Zusammenfassung

Biomechanische und pharmakologische Eigenschaften der Tunica muscularis propria des menschlichen Magens wurden in vitro an isolierten Muskelstreifen untersucht. Die Versuchsanordnung gestattete, Muskelspannungen isometrisch unter standardisierten äußeren Bedingungen zu messen.
Aus den Versuchen ergaben sich folgende Ergebnisse:

Das Dehnverhalten gastraler Muskulatur kann durch die Parameter Elastizität und Rigidität beschrieben werden.
Die Gewebselastizität, Beziehung zwischen Muskellänge und -spannung, wächst mit zunehmender Dehnung exponentiell an. Längs- und Ringmuskulatur besitzen vergleichbare elastische Eigenschaften. Pylorusgewebe unterscheidet sich möglicherweise durch eine erschwerte Dehnbarkeit. Die individuelle Variabilität ist groß. Unabhängig davon besitzt die Rigidität, die die Verdoppelung der Ruhespannung nach Dehnschritten von jeweils 20 % der Ausgangslänge angibt, als Konstante allgemeine Gültigkeit. Auf Grund ihrer formalen mathematischen Verknüpfung kann vermutet werden, daß das Dehnverhalten der elastischen Grundstruktur qualitativ und vielleicht gewebstypisch durch die Rigidität bestimmt ist, die Gewebselastizität jedoch ein quantitatives Merkmal darstellt, das durch die räumliche Dichte der elastischen Elemente festgelegt wird.

Aktive Änderungen des Muskeltonus sind eine Funktion von Vordehnung bzw. Vorspannung.
Gastrale Muskulatur entwickelt nach Vorspannung auf 1000 - 4500 dyn/mm^2 Maxima der Kontraktionskraft sowie der adrenergen Erschlaffung. Auch peristaltikähnliche Motorik, die durch Dehnungsreize stimuliert wird, tritt hier bevorzugt in Erscheinung, so daß dieses Spannungsintervall als günstiger Arbeitsbereich betrachtet werden kann. Infolge unterschiedlicher Gewebselastizität wird dieses Optimum am Pylorus schon bei relativ geringer, an Antrum und Corpus erst bei stärkerer Vordehnung erreicht. Aus der Beziehung zwischen

passiver und aktiver Muskelspannung sowie dem zeitlichen Ablauf einzelner Kontraktionen kann abgeleitet werden, daß die Kontraktionskraft im initialen Dehnbereich der Elastizität des Gewebes proportional ist, später jedoch direkt von der Muskellänge abhängig wird.

Definierte elastische und kontraktile Eigenschaften der Tunica muscularis begründen gleichermaßen Rezeptor- und Effektorfunktionen der Organwand, wie sie für eine autonome Regulation der gastralen Motorik erforderlich scheinen. Mit Hilfe der La Place'schen Beziehung sind Rückschlüsse auf die Biomechanik der Magenentleerung möglich: Die exponentielle zeitliche Abnahme des Organinhalts ist als myogenes Grundmuster wahrscheinlicher als eine quadratische Beziehung. Eine lineare Entleerungsfunktion beruht nicht allein auf mechanischen Wandeigenschaften.

Muskelkontraktionen haben am Magen vorwiegend rhythmisch-peristaltischen oder aber tonischen Charakter. Phasische Aktivität scheint eng mit der zirkulären Muskulatur von Corpus und Pylorus verknüpft. Dagegen ist der tonische Typus der Motorik offenbar an die Pars cardiaca und die longitudinale (Corpus-)Muskulatur gebunden.
Das Parasympathomimetikum Carbachol bewirkt sowohl tonische wie phasische Kontraktionen. Die Prostaglandine PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ heben den gastralen Muskeltonus demgegenüber lediglich tonisch an. Hierbei entspricht ihre Wirksamkeit der tonischen Komponente von Carbachol, so daß ein Zusammenhang der Wirkungsmechanismen diskutiert werden muß.
Prostaglandin PGE_1 führt am Magen zu schneller und kräftiger Relaxierung.

Herrn Prof. Dr. E. Kern möchte ich recht herzlich für die Übernahme des Referates und die günstigen Arbeitsbedingungen an der Chirurgischen Universitätsklinik danken.

Für das Korreferat schulde ich Herrn Prof. Dr. E. Schmidt Dank, der mir auch ermöglichte, alle Untersuchungen in seinem Labor durchzuführen.

Besonders habe ich auch Herrn Dr. H. P. Bruch für die Überlassung des Themas und die Unterstützung in Durchführung und Auswertung der Versuche zu danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Dipl.-Ing. Trenkel, der mir bei der mathematischen Bearbeitung der Daten behilflich war.

11 TABELLEN

Tabelle I

Ruhedehnverhalten glatter Muskulatur verschiedener Abschnitte des menschlichen Magens. Die angegebenen Ruhespannungen stellen Mittel der den approximierten Kurven entnommenen Werte dar. Die Ruhespannungen U_0 sind in dyn/mm^2 angegeben. N = Zahl der Präparate.

Dehnung Δl (%)	Ruhespannungen U_0 ($\bar{x} \pm s_x$)			
	Pylorus N = 6	Antrum N = 5	Corpus-Ringm. N = 16	Corpus-Längsm. N = 9
40	147 ± 17	113 ± 22	149 ± 24	141 ± 29
60	332 ± 40	210 ± 23	300 ± 45	306 ± 69
80	764 ± 108	410 ± 53	603 ± 91	679 ± 170
100	1792 ± 319	845 ± 193	1249 ± 189	1546 ± 425
120	4288 ± 955	1831 ± 624	2589 ± 415	3611 ± 1073

Tabelle II

Abhängigkeit aktiver Kraftentwicklung von der Vordehnung
Die angegebenen Spannungen sind Mittel der in linearen Dehnungsintervallen (Breite Δl = 20 %) gruppierten Einzelwerte.
n = Anzahl der Wertepaare.

Dehnung Δl (%)	aktive isometrische Kontraktionsspannung ΔU_K ($\bar{x} \pm s_x$)		
	Pylorus n = 6	Antrum n = 7	Corpus-Ringm. n = 7
1 - 20	135 ± 158	195 ± 29	
21 - 40	441 ± 284	181 ± 83	
41 - 60	844 ± 278	434 ± 239	414 ± 237
61 - 80	1286 ± 191	563 ± 98	1113 ± 319
81 - 100	1611 ± 564	1224 ± 300	1863 ± 983
101 - 120	1714 ± 664	1631 ± 767	2827 ± 1339
121 - 140			3701 ± 1196
141 - 160		1906 ± 1581	4616 ± 1407
161 - 180			4000 ± 2925
181 - 200			3269 ± 1797

Tabelle III

Abhängigkeit isometrischer Kontraktion von der Vorspannung. Die Einzelwerte wurden in einer Kontingenztafel nach Vorspannung (Ruhespannung U_0) und aktiver Spannung ΔU_K in Klassen logarithmischer bzw. linearer Teilung gruppiert. Die angegebenen Mittelwerte errechnen sich aus Klassenmitte und jeweiliger Besetzungszahl der ΔU_K-Klassen (55). Die Tabelle zeigt Werte der Pylorusmuskulatur; für Corpus und Antrum sind sie entsprechend ermittelt worden.

Vorspannung U_0 dyn/mm^2	aktive isometrische Kontraktionsspannung ΔU_K						$\bar{x} \pm s_x$
	0 – 500	500 – 1000	1000 – 1500	1500 – 2000	2000 – 2500	2500 – 3000	
0 – 100	5	1					333 ± 204
100 – 215	2	7	1				700 ± 284
215 – 464	1	1	2		1		1150 ± 235
464 – 1000		1	6	1			1250 ± 84
1000 – 2150			2	3	3		1688 ± 678
2150 – 4640	1	4	2	1	5		1452 ± 751
4640 – 10000		1	1				1000 ± 354

Tabelle IV

Abhängigkeit isometrischer Kontraktion und Erschlaffung von der Vorspannung
Die Spannungen U_O, ΔU_K und ΔU_A sind in dyn/mm^2 angegeben ($\bar{x} \pm s_x$).
N = Zahl der Präparate, n = Anzahl der Wertpaare.

Vorspannung U_O	aktive isometrische Kontraktionsspannung ΔU_K			adrenerge Erschlaffung ΔU_A N = 17, n = 76
	Pylorus N = 11, n = 52	Antrum N = 9, n = 37	Corpus-Ringm. N = 14, n = 69	
0 – 100	333 ± 204	250 ± 0	333 ± 195	25 ± 0
100 – 215	700 ± 284	438 ± 259	1180 ± 345	42 ± 29
215 – 464	1150 ± 235	750 ± 500	1300 ± 599	
464 – 1000	1250 ± 85	861 ± 333	1886 ± 1247	142 ± 80
1000 – 2150	1688 ± 678	1321 ± 787	2596 ± 1434	241 ± 97
2150 – 4640	1442 ± 751	1917 ± 1155	3805 ± 1609	281 ± 73
4640 – 10000	1000 ± 354	1000 ± 1061	3607 ± 1376	225 ± 241

Tabelle V

Relative kontrahierende Wirkungen von Kalium, Carbachol und der Prostaglandine PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ im Vergleich. Für jedes Präparat wurden die maximalen Pharmakawirkungen auf den Gesamteffekt von Carbachol bezogen. Die angegebenen Werte sind Mittelwerte aller Versuche.

Gruppe	Relative Wirkung $\bar{x} \pm s_x$ [%]				
	Kalium	Carbachol		Prostaglandine	
		Gesamt-wirkung	tonische Wirkung	PGE_2	$PGF_{2\alpha}$
Pylorus	80 ± 0	100 ± 0	2.5 ± 3.5	0.9 ± 1.3	
Corpus Ringmuskulatur	103 ± 16	100 ± 0	6.0 ± 8.1	3.3 ± 3.5	
Corpus Längsmuskulatur	123 ± 32	100 ± 0	76 ± 21	59 ± 19	45 ± 19
Pars Cardiaca	50 ± 22	100 ± 0	98 ± 4.5	60 ± 24	70 ± 39

Tabelle VI

Nach La Place berechnete Lumendrucke bei aktiver Kontraktion der Organwand in Abhängigkeit von Dehnung (Δl %, ΔV %), Wanddicke (h_0 = 0.2 cm) und transversalem Organdurchmesser (Radius r_0 vor Dehnbeginn in cm). Der Berechnung sind die experimentell ermittelten aktiven isometrischen Kontraktionsspannungen ΔU_K der Tabelle IV sowie die mittlere Ruhedehnungskurve der gastralen Muskulatur zugrundegelegt.

Dehnung		Summe passiver und aktiver Drucke (mm Hg)			
Umfang $2r\pi$ $\hat{=} \Delta l$ %	Fläche $r^2\pi$ $\hat{=} \Delta V$ %	Pylorus	Antrum/Corpus		
		h_0=0.2, r_0=0.5	h_0=0.2, r_0=1.0	h_0=0.2, r_0=2.0	h_0=0.2, r_0=3.0
22	50	8.5	3.3	1.6	1.1
43	103	13.6	4.5	2.2	1.5
63	164	18.5	6.4	3.1	2.1
83	233	19.6	7.4	3.6	2.4
103	310	26.3	10.9	5.3	3.5
123	396	32.0	16.6	8.0	5.3
143	489	46.0	21.5	10.4	6.8

12 Literaturverzeichnis

1. BAUEREISEN E.

Herz. In: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, hrsg. von Keidel W. D.,
4. Auflage, Thieme, Stuttgart 1975

2. BENNETT A., ELEY K., STOCKLEY H.

The effects of prostaglandins on guinea-pig isolated intestine and their possible contribution to muscle activity and tone.
Br. J. Pharmac. 54 (1975), 197 - 204

3. BENNINGHOFF A., GOERTTLER K.

Lehrbuch der Anatomie des Menschen, Band 2,
11. Auflage, Urban und Schwarzenberg, München 1977

4. BIAMINO G., KRUCKENBERG P., WESSEL H. J.

Über Beziehungen zwischen Tonus und elektrischer Aktivität der glatten Gefäßmuskulatur,
Pflügers Archiv 315 (1970), 212 - 231

5. BIANCANI P., ZABANSKI M. P., KERSTEIN M. D., BEHAR I.

Mechanical characteristics of the cat pylorus,
Gastroenterology 78 (1980), 301 - 309

6. BRECHT K.

Muskelphysiologie. In: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, hrsg. von Keidel W. D.,
4. Auflage, Thieme, Stuttgart 1975

7. BRUCH H. P., SCHMIDT E., LAVEN R., SPERLING M., KUJATH P., GUBISCH N.

Biomechanische und histologische Untersuchungen zur Funktion menschlicher Arterienwand nach Thrombendarteriektomie,
Vasa 7 (1978), 378 - 382

8. BUCHER O.

Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
9. Auflage, Huber, Bern 1977

9. BUDDECKE E.

Grundriß der Biochemie,
4. Auflage, de Gruyter, Berlin-New York 1974

10. CLASSEN M., PHILLIP J.

Störungen der gastralen Motorik. In: Handbuch der inneren Medizin, hrsg. von Schwiegk H., 3. Band 2. Teil ("Magen", hrsg. von Demling L.)
5. Auflage, Springer, Berlin 1974

11. CODE C. F., CARLSON H. C.

Motor activity of the stomach. In: Handbook of Physiology, Section 6, Volume IV, hrsg. von Code C. F.
American Physiological Society, Washington D. C. 1968

12. COOKE A. R.

Control of gastric emptying and motility.
Gastroenterology 68 (1975), 804 - 816

13. COOKE A. R., CLARK E. D.

Effect of first part of duodenum on gastric emptying in dogs. Response to acid, fat, glucose and neural blockade.
Gastroenterology 70 (1976), 550 - 555

14. DAVENPORT H. W.

Physiologie der Verdauung.
Schattauer, Stuttgart 1971

15. DAVIDSON E. D., HERSH T.

Bile reflux gastritis. Contribution of inadequate gastric emptying.
Am. J. Surg. 130 (1975), 514 - 518

16. DEBAS H. T., FARROOQ O., GROSSMAN M. J.

Inhibition of gastric emptying is a physiological action of Cholecystokinin.
Gastroenterology 68 (1975), 1211 - 1217

17. DEMLING L.

Motorik des Magens. In: Klinische Gastroenterologie, Band I, hrsg. von Demling L.,
Thieme, Stuttgart 1973

18. DEMLING L.

Physiologie. In: Handbuch der inneren Medizin, hrsg. von Schwiegk H., 3. Band, 2. Teil ("Magen", Hrsg. Demling L.)
5. Auflage, Springer, Berlin 1974

19. DEWEY M. M., BARR L.

Structure of vertebrate intestinal smooth muscle. In: Handbook of Physiology, Section 6, Volume IV, hrsg. von Code C. F.,
American Physiological Society, Washington D. C. 1968

20. DOUGLAS W. W.

Polypeptides - Angiotensin, plasmakinins and other vaso-active agents, prostaglandins. In: The pharmacological basis of therapeutics, hrsg. von Goodman L. S., Gilman A.,
5. Auflage, New York 1975

21. FAHRLÄNDER H.

Magenbeschwerden ohne organischen Befund. In: Handbuch der inneren Medizin, hrsg. von Schwiegk H., 3. Band, 2. Teil ("Magen", hrsg. von Demling L.)
5. Auflage, Springer, Berlin 1974

22. FAHRTMANN E.

Die Faserstruktur der muscularis propria des menschlichen Magens.
Gastroenterol. u. Stoffw. 3 (1973). 1 - 36

23. PEIPER U.

Series elasticity in vascular smooth muscle,
Pflügers Archiv 178 (1978)

24. FISHER R., COHEN S.

Physiological characteristics of the human pyloric sphincter, Gastroenterology 64 (1973), 67 - 75

25. FORTH W., HENSCHLER D., RUMMEL W.

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Bibliographisches Institut, Zürich 1975

26. FRANKHUIJZEN A. L., BONTA I. L.

Role of prostaglandins in tone and effector reactivity of the isolated rat stomach preparation.
Europ. J. of Pharmacology 31 (1975), 44 - 52

27. GOLENHOFEN K., V. LOH D., MILENOV K.

Elektrophysiologische Untersuchungen zur Spontanaktivität isolierter Muskelpräparate aus verschiedenen Abschnitten des Meerschweinchenmagens.
Pflügers Archiv 315 (1970), 336 - 356

28. GOLENHOFEN K., WEGNER H.

Spike-free activation mechanism in smooth muscle of guinea-pig stomach.
Pflügers Archiv 354 (1975), 29 - 37

29. HAMILTON S. G., SHEINER H. J., QUINLAN M. F.

Continous monitoring of the effect of pentagastrin on gastric emptying of solid food in man.
Gut 17 (1976), 273 - 279

30. HARVEY R. F.

Hormonal control of gastrointestinal motility.
Am. J. Dig. Dis. 20 (1975), 523 - 539

31. HEDQVIST P.

Autonomic neuro-transmission. In: The prostaglandins, Volume I, hrsg. von Ramwell P.,
Plenum Press, New York, London 1973

32. HOLMAN M. E.

An introduction to electrophysiology of visceral smooth muscle. In: Handbook of Physiology, Section 6, Volume IV, hrsg. von Code C. F.,
American Physiological Society, Washington D. C. 1968

33. HUNT J. N., KNOX M. T.

Regulation of gastric emptying. In: Handbook of Physiology, Section 6, Volume IV, hrsg. von Code C. F., American Physiological Society, Washington D. C. 1968

34. HUNT J. N., MAC DONALD I.

The influence of volume on gastric emptying
J. Physiol. 126 (1954), 459 - 474

35. IGGO A.

Tension receptors in the stomach and the urinary bladder
J. Physiol. 128 (1955), 593 - 607

36. JAHNBERG T., MARTINSON J., HULT'EN L., FARTH S.

Dynamic gastric response to expansion before and after vagotomy
Scand. J. Gastroenterology 10 (1975), 593 - 598

37. JENNEWEIN H. M., WEISER H. F.

Zur Relevanz von In-vitro-Untersuchungen bei der Beurteilung der gastrointestinalen Motilität.
Z. f. Gastroenterology 15 (1977), 161 - 166

38. KALBASI H., HUDSON F. R., HERRING A., MOSS S., GLASS H. I., SPENCER J.

Gastric emptying following vagotomy and antrectomy and proximal gastric vagotomy
Gut 16 (1975), 509 - 513

39. KARIM S. M. M.

Prostaglandins
Lancaster 1976

40. KAYE M. D., MEHTA S. J., SHOWALTER J. P.

Manometric studies of the human pylorus.
Gastroenterology 70 (1976), 477

41. KEHRER G.

Die Biomechanik menschlicher Darmmuskulatur. Stand der Forschung und Ergebnisse eigener in-vitro-Untersuchungen. Inaugural-Dissertation, Würzburg 1980

42. KELLEY M., KENNEDY T.

Motility changes in the antrum after proximal gastric vagotomy
Br. J. Surg. 62 (1975), 215 - 220

43. KLEMT P., PEIPER U.

The dynamics of cross-bridge movement in vascular smooth muscle
Pflügers Archiv 378 (1978), 31 - 36

44. KOWALEWSKI K., KOLODEJ A.

Effect of PGE_2 on myoelectrical and mechanical activity of totally isolated, ex-vivo-perfused canine stomach.
Pharmacology 13 (1975), 325 - 339

45. KURIYAMA H., MISHIMA K., SUZUKI H.

Some differences in the contractile responses of isolated longitudinal and circular muscle from the guinea-pig stomach.
J. Physiol. 251 (1975), 317 - 331

46. KURIYAMA H., OSA T., ITO Y., SUZUKI H., MISHIMA K.

Topical differences in excitation and contraction between guinea-pig stomach muscles.
In: Physiology of smooth muscle, hrsg. von Bülbring E., Shuba M. F.,
Raven Press, New York 1976

47. LEHMANN L.

Postprandiale sekretorische und motorische Magenfunktion bei Pylorusstenose, selektiv proximaler Vagotomie und Pyloroplastik.
Habilitationsschrift, Würzburg 1978

48. MAC GREGOR J. L., MARTIN P., MEYER J. H.

Gastric emptying of solid food in normal man and following subtotal gastrectomy and truncal vagotomy with pyloroplasty.
Gastroenterology 70 (1976), 911

49. MAC GREGOR J. L., GUELLER R., WATTS H. D., MEYER J. H.

The effect of acute hyperglycemia on gastric emptying in man.
Gastroenterology 70 (1976), 190 - 196

50. MALAGELADA J. R.

Quantification of gastric solid-liquid-discrimination during digestion of ordinary meals.
Gastroenterology 72 (1977), 1264 - 1267

51. MALAGELADA J. R., LONGSTRETH G. F., SUMMERSKILL W., GO V.

Measurement of gastric functions during digestion of ordinary solid meals in man.
Gastroenterology 70 (1976), 203 - 210

52. MARTINI G. A., SCHMIDT-WILCKE H. A.

Magen. In: Klinische Pathophysiologie, hrsg. von Siegenthaler W.,
3. Auflage, Thieme, Stuttgart 1976

53. MEEROFF J. C., GO V., PHILLIPS S.

Osmotic control of gastric emptying: perfusion studies in the human duodenum.
Gastroenterology 66 (1974), 743

54. MEVES M., BEGER H. G.

Die Magenentleerung beim Duodenalgeschwür.
Leber Magen Darm 9, Nr. 6 (1979), 310 - 314

55. MOLL E., REINERS C.

Begleitheft zu den Übungen in Biomathematik.
Würzburg 1976

56. NEWMAN A., DE MORAES-FILHO J. P., PHILIPPAKOS D., MISIEWICZ J. J.

The effect of intravenous infusion of prostaglandins E_2 and F_2 on human gastric function.
Gut 16 (1975), 272 - 276

57. PAINTAL A. S.

A study of gastric stretch receptors. Their role in the peripheral mechanism of satiation of hunger and thirst.
J. Physiol. 126 (1954), 255 - 270

58. PAPASOVA M., BOEV K.

The slow potential and its relationship to the gastric smooth muscle contraction.
In: Physiology of smooth muscle, hrsg. von Bülbring E., Shuba M. F.
Raven Press, New York 1976

59. POULAKOS L., KENT T. H.

Gastric emptying and small intestine propulsion in fed and fasted rats.
Gastroenterlogy 64 (1973), 962 - 967

60. PURDON R. A., BASS P.

Gastric and intestinal transit in rat measured by a radioactive test meal.
Gastroenterology 64 (1973), 968 - 976

61. RAMWELL P. W.

Prostaglandins, Volume I.
Plenum Press, New York 1973

62. REES W. D., MILLER L. J., MALAGELADA J. R.

Dyspepsia, antral motor dysfunction and gastric stasis of solids.
Gastroenterology 78 (1980), 380 - 365

63. ROHEN J. W.

Funktionelle Anatomie des Menschen.
3. Auflage, Schattauer, Stuttgart 1977

64. ROTHMUND M.

Duodenogastraler Reflux.
Z. f. Gastroenterolgie 15 (1977), 192 - 201

65. SARNA S. K., DANIEL E. E.

Vagal control of gastric electrical control activity and motility.
Gastroenterology 68 (1975), 301 - 308

66. SCHMIDT E., BRUCH H. P., LAVEN R.

Dickdarmdynamik des Ileus.
Chirurg 49 (1978), 104 - 110

67. SCHOFIELD G. C.

Anatomy of muscular and neural tissues in the alimentary canal.
In: Handbook of Physiology, Section 6, Volume IV, hrsg. von Code C. F.
American Physiological Society, Washington D. C. 1968

68. SIEWERT R., BLUM A. L.

Einleitung.
Z. f. Gastroenterologie 15 (1977), 157

69. SHEINER H. J.

Gastric emptying tests in man.
Gut 16 (1975), 235 - 247

70. SOERGEL K. H.

Wirkungen gastrointestinaler Hormone auf Motilität und Resorption des Magen-Darm-Traktes.
Verh. d. Ges. f. Innere Medizin 80 (1974), 385 - 392

71. STEMPER T. J.

Gastric emptying and its relationship to antral contractile activity.
Gastroenterology 69 (1975), 649 - 653

72. STADAAS J. O.

Intragastric pressure/volume relationship before and after proximal gastric vagotomy.
Scand. J. Gastroenterology 10 (1975), 129 - 134

73. STADAAS J. O.

Intragastric pressure/volume relationship in the normal human stomach.
Scand. J. Gastroenterology 10 (1975), 135 - 140

74. VALENZUELA J. E., DEFILIPPI C., CSENDES A.

Manometric studies of the human pyloric sphincter.
Gastroenterology 70 (1976), 481 - 483

75. VIZI E. S.

The role of α-adrenoceptors situated in Auerbach's Plexus in the inhibition of gastrointestinal motility.
In: Physiology of smooth muscle, hrsg. von Bülbring E., Shuba M. F.,
Raven Press, New York 1976

76. WELZEL P.

Prostaglandine.
Chemie in unserer Zeit 7 (1973), 43 f.

Lebenslauf

Am 09.03.1955 wurde ich, Gerhard Friedrich M ü l l e r , als Sohn des Stadtkämmerers Wilhelm Müller und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Kroder, in Würzburg geboren.

Meine Kindheit verbrachte ich in Kitzingen, wo ich von 1961 bis 1965 die Volksschule und anschließend das Armin-Knab-Gymnasium besuchte. Dort legte ich 1973 die Reifeprüfung ab. Nach fünfzehnmonatigem Grundwehrdienst immatrikulierte ich mich zum Wintersemester 1974/75 an der Universität Würzburg für das Fach Medizin.

Am 28.10.1980 beendete ich mein Studium mit der Ärztlichen Prüfung.

gerhard müller

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80